JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND

ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 564

MIT 12 FIGUREN IM TEXT

1949

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/49/IV

P. 312/59

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

Inhalt des 564. Bandes

Rudolf Criegee und Karl Klonk, Farbige Erdalkalikomplexe von α-Oxyketonen 1

Rudolf Criegee und Gotthilf Wenner, Die Ozonisierung des 9,10-Oktalins 9

Rolf Huisgen, Orientierungsphänomene bei der Substitution aromatischer Bicyclen II. Die Chinolinsynthese nach Combes (mit 1 Figur im Text) 16

Richard Kuhn und Karl Dury, Umwandlung von Brenztraubensäure in α,α'-Diketoadipinsäure 32

Richard Kuhn und Erich Ludolphy, Über Naphtho-triazoliumsalze als Reduktionsindikatoren und über ein Reagens auf Kobalt (mit 1 Figur im Text) 35

Wilhelm Treibs und Hans Froitzheim, Über bi- und polycyclische Azulene. II. Mitteilung: Synthese des 1,8-Trimethylen-azulens; Versuch der Synthese eines Diazulenyls (mit 2 Figuren im Text) 43

Karl Kindler und Karl Schrader, Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen XI. Über die Lenkung der katalytischen Hydrierung bei Estern des Mandelsäurenitrils 49

Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe III. 3-Phenacetyryl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure 54

Karl Macura und Th. Lieser, Künstliche organische Hochpolymere IV. Neue lineare Hochpolymere mit Superpolyamid-Eigenschaften 64

Hans Behringer und Ernst Fackler, Eine einfache Synthese der racemischen Mercaptursäuren 73

Kurt Alder, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, Über Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden. Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid) 79

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über die isomeren Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure. Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren 96

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über den Aufbau von α-Terpineol durch Diensynthese. Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden 109

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden. Die Diensynthese des Piperylens, 1,3-Dimethyl-butadiens und des 1,1,3-Trimethyl-butadiens mit Acrylsäure und mit Acrolein 120

Oskar Süs, Über die Oxydation acylierter Aminosäuren mit Bleitetrazetat 137

Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. III. Mitteil.: Der Patchouli-alkohol, ein tricyclischer Azulen-bildner 141

Theodor Wieland (Unter Mitarbeit von Liselotte Wirth und Edgar Fischer), Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VII. β-Amanitin, eine dritte Komponente des Knollenblätterpilzgiftes (mit 6 Figuren im Text) 152

Rudolf Grewe, Albert Mondon und Elisabeth Nolte, Die Totalsynthese des Tetrahydro-desoxycodeins 161

Heinrich Wieland und Walter Müller, Über einige farbige Kohlenwasserstoffe aus Steinkohlenteerpech (mit 1 Figur im Text) 199

P. Pfeiffer, K. Grimm und H. Schmidt, Zur Kenntnis der Chromene und Chromane (mit 1 Figur im Text) 208

Hans Behringer, Zur Kenntnis der Thiosäuren. I. Mitteilung: Über die Anlagerung von Thiosäuren an Acetylen-Abkömmlinge und Diolefine . . 219

Helmut Holzer, Acylphosphate in lebender Hefe 234

Alphabetisches Autorenregister

Alder, Kurt und Marianne Schumacher, 96.

Alder, Kurt, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, 79.

Alder, Kurt und Wilhelm Vogt, 109, 120.

Behringer, Hans, 219.

Behringer, Hans und Ernst Fackler, 73.

Criegee, Rudolf und Karl Klonk, 1.

Criegee, Rudolf und Gotthilf Wenner, 9.

Dury, Karl, siehe Richard Kuhn.

Fackler, Ernst, siehe Hans Behringer.

Fischer, Edgar, siehe Theodor Wieland und Liselotte Wirth.

Froitzheim, Hans, siehe Wilhelm Treibs.

Grewe, Rudolf, Albert Mondon und Elisabeth Nolte, 161.

Grimm K., siehe P. Pfeiffer und H. Schmidt.

Holzer, Helmut, 234.

Huisgen, Rolf, 16.

Kindler, Karl und Karl Schrader, 49.

Klonk, Karl, siehe Rudolf Criegee.

Kuhn, Richard und Karl Dury, 32.

Kuhn, Richard und Erich Ludolphy, 35.

Lieser, Th., siehe Karl Macura.

Ludolphy, Erich, siehe Richard Kuhn.

Macura, Karl und Th. Lieser, 64.

Mondon, Albert, siehe Rudolf Grewe und Elisabeth Nolte.

Müller, Walter, siehe Heinrich Wieland.

Nolte, Elisabeth, siehe Rudolf Grewe und Albert Mondon.

Pfeiffer, P., K. Grimm und H. Schmidt, 208.

Süs, Oskar, 54, 137.

Schmidt, H., siehe P. Pfeiffer und K. Grimm.

Schrader, Karl, siehe Karl Kindler.

Schumacher, Marianne, siehe Kurt Alder.

Schumacher, Marianne, siehe Kurt Alder und Oswald Wolff.

Treibs, Wilhelm, 141.

Treibs, Wilhelm und Hans Froitzheim, 43.

Vogt, Wilhelm, siehe Kurt Alder.

Vogt, Wilhelm, siehe Kurt Alder.

Wenner, Gotthilf, siehe Rudolf Criegee.

Wieland, Heinrich und Walter Müller, 199.

Wieland, Theodor, Liselotte Wirth und Edgar Fischer, 152.

Wirth, Liselotte, siehe Theodor Wieland und Edgar Fischer.

Wolff, Oswald, siehe Kurt Alder und Marianne Schumacher.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 564 HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Inhalt

Rudolf Criegee und Karl Klonk, Farbige Erdkalikomplexe von α-Oxyketonen 1
Rudolf Criegee und Gotthilf Wenner, Die Ozonisierung des 9,10-Oktalins 9
Rolf Huisgen, Orientierungsphänomene bei der Substitution aromatischer Bicyclen II. Die Chinolinsynthese nach Combes. (Mit 1 Figur im Text) 16
Richard Kuhn und Karl Dury, Umwandlung von Brenztraubensäure in α,α'-Diketoadipinsäure 32
Richard Kuhn und Erich Ludolphy, Über Naphto-triazoliumsalze als Reduktionsindikatoren und über ein Reagens auf Kobalt (Mit 1 Figur im Text) 35
Wilhelm Treibs und Hans Froitzheim, Über bi- und polycyclische Azulene. II. Mitteilung: Synthese des 1,8-Trimethylen-azulens; Versuch der Synthese eines Diazulenyls. (Mit 2 Figuren im Text) 43
Karl Kindler und Karl Schrader, Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen XI. Über die Lenkung der katalytischen Hydrierung bei Estern des Mandelsäurenitrils 49
Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe III[1]). 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure 54
Karl Macura und Th. Lieser, Künstliche organische Hochpolymere IV. Neue lineare Hochpolymere mit Superpoliamid-Eigenschaften 64
Hans Behringer und Ernst Fackler, Eine einfache Synthese der racemischen Mercaptursäuren 73

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band 15,— DM zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft 5,50 DM.

Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 25. Juli 1949.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

564. Band

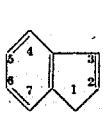
Farbige Erdalkalikomplexe von α-Oxyketonen

Von *Rudolf Criegee* und *Karl Klonk*

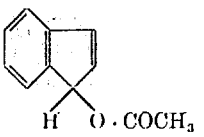
(Aus dem Chemischen Institut der Techn. Hochschule Karlsruhe)

(Eingegangen am 2. April 1949)

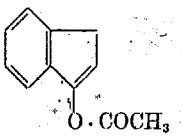
Vor etwa 20 Jahren untersuchte der eine von uns[1]) die Oxydation von Inden (I) mit Bleitetracetat. Das Reaktionsprodukt ließ sich durch Destillation in zwei Fraktionen trennen. Die niedrigersiedende bestand aus dem Acetoxyinden der Formel IIa oder IIb, die höhersiedende enthielt zu mehr als 50% das Diacetat des *trans*-Hydrinden-glykols (III).



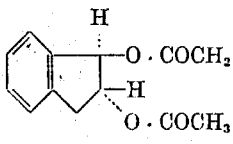
I



IIa



IIb



III

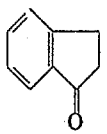
Daneben mußte aber noch ein anderer Stoff zugegen sein; dieser gab sich dadurch zu erkennen, daß die höhersiedende Fraktion mit Barytlauge, ebenso aber auch mit Calcium- oder Strontium-hydroxyd, eine *tief kobaltblaue Färbung* ergab, die durch Schütteln mit Luft schnell verschwand. Es gelang damals nicht, den der Farbreaktion zugrunde liegenden Körper zu fassen oder die Reaktion selber aufzuklären.

Nach einer Reihe von vergeblichen Versuchen[2]) fanden wir nunmehr, daß das bei der Oxydation von *α-Hydrindon* (IV) mit Bleitetracetat entstehende *2-Acetoxy-indanon-1* (V) mit Bariumhydroxyd dieselbe, nur

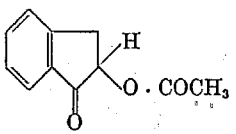
[1]) R. Criegee, A. 481, 263 (1930).

[2]) Alle Einzelheiten finden sich in der Dissertation von Dipl. ing. Karl Klonk, Karlsruhe (1949).

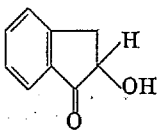
ungleich intensivere Blaufärbung ergibt. Auch das durch Verseifung sehr schnell entstehende freie Oxyketon VI verhält sich gleichartig.



IV



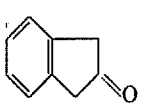
V



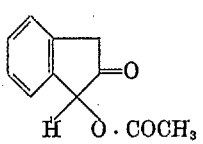
VI

Beide Verbindungen sind übrigens schon früher von F. Ishiwara[3]) auf anderem Wege hergestellt worden, ohne daß dieser auf die Farbreaktion aufmerksam wurde.

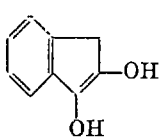
Durch Oxydation von *β-Hydrindon* (VII) mit Bleitetracetat entsteht das Acetoxy-keton VIII, das sich genau wie sein Isomeres V verhält; das ist auch nicht weiter verwunderlich, da die Farbreaktion in alkalischer Lösung stattfindet und unter diesen Umständen die beiden Oxy-indanone über das gemeinsame Endiol IX miteinander im Gleichgewicht stehen.



VII



VIII

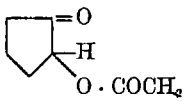


IX

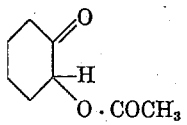
Bei einer systematischen Prüfung von weiteren *α*-Oxyketonen oder ihren Acetaten erwiesen sich als *unwirksam: Benzoyl-carbinol* ($C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2OH$), p-*Phenyl-benzoylcarbinol* ($C_6H_5 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2OH$), *Benzoin*, *α-Oxy-cyclopentanon* (X) und *α-Oxy-cyclo-hexanon* (XI). Eine *blaue* Farbreaktion trat noch ein bei dem Acetat des *Oxy-acenaphtenons* (XII), während das Acetat des *Dimethyl-indanolons* (XIII) ein tief *grünes*, übrigens schön kristallisiertes Bariumsalz lieferte. Auch die „Endiole" *Phenanthren-hydrochinon* (XIV) und *β-Naphto-hydrochinon* (XV) ergaben grüne Bariumsalze. *Oxy-tetralon* (XVI) liefert schon mit Alkalien ein bereits von Strauß[4]) beobachtetes Farbenspiel, das mit Dehydrierungen zu Naphtalin- und Dinaphtylderivaten zusammenhängt und hier nicht weiter betrachtet werden soll. *7-Oxy-indanon-1* (XVII), das allerdings kein *alpha*-Oxyketon ist, seiner Konstitution nach aber dennoch zur Komplexbildung Anlaß geben könnte, bleibt auf Zusatz von Barytlauge farblos. Auch das Acetat des *Trimethyl-indanolons* (XVIII) gibt unter

[3]) J. prakt. Chem. (N. F.) 108, 194 (1924).
[4]) F. Strauß, O. Bernoully und P. Mautner, A. 444, 165 (1925).

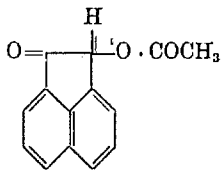
diesen Umständen nur eine Gelbfärbung. Es ist zwar dem positiv reagierenden *Dimethyl*-Körper XIII nahe verwandt, unterscheidet sich aber von diesem dadurch, daß das freie Oxyketon kein Endiol bilden kann.



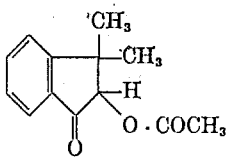
X



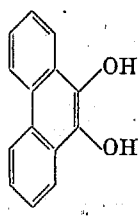
XI



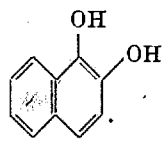
XII



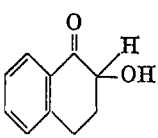
XIII



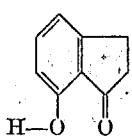
XIV



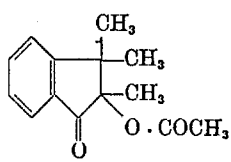
XV



XVI



XVII



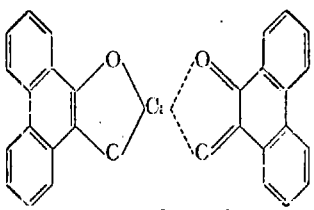
XVIII

Konstitutive Voraussetzungen für das Eintreten der (blauen oder grünen) Farbreaktion sind also folgende:

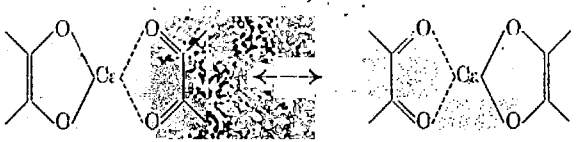
1. Vorhandensein einer α-Oxyketongruppierung, die die Möglichkeit hat, in eine Endiol-Gruppe überzugehen; auch zweiwertige Phenole mit den OH-Gruppen in Ortho-Stellung kommen in Frage.
2. Die unter 1) genannten Gruppierungen müssen ringförmig gebunden sein. Vermutlich muß der Ring eben sein.
3. In dem Ring muß mindestens eine weitere Doppelbindung in Konjugation zu der des Endiols vorliegen; sie kann auch Bestandteil eines Benzolringes sein.

Diese Voraussetzungen genügen aber noch nicht vollständig. Denn versetzt man eines der an sich positiv reagierenden Oxyketone unter *völligem Luftabschluß* mit Barytlauge, so entsteht eine farblose Fällung, die erst in Berührung mit Luft oder andern Oxydationsmitteln in das farbige Salz übergeht. Dabei muß man mit der Dosierung des Oxydationsmittels sehr vorsichtig sein, da ein Überschuß die Farbe wieder zerstört. *Man kann aber auch ohne Oxydationsmittel auskommen, wenn man von vornherein ein Gemenge gleicher Teile α-Oxyketon und des zugehörigen α-Diketons mit Erdalkalilaugen versetzt.* α-Diketone allein geben keine Farbreaktion, wohl aber auf Zusatz eines milden Reduktionsmittels.

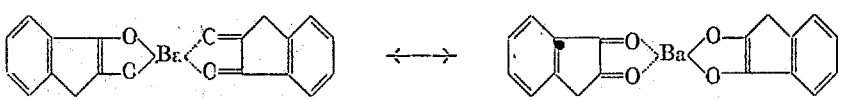
Auf Grund dieser Umstände kommt als Formulierung für die farbigen Erdalkalisalze nur eine solche in Frage, wie sie ganz kürzlich L. Michaelis und S. Gramick[5]) in einer Arbeit über Phenanthren-Semichinone aufgestellt haben. Nach ihnen kommt dem grünen Calciumsalz aus Semichinon und Calciumhydroxyd folgende Konstitution zu:



Das Auftreten der Farbe erklären sie mit einer Mesomerie folgender Art:



Für unser blaues Bariumsalz aus dem Oxyindanon ergäbe sich danach der vollkommen analoge Bau:

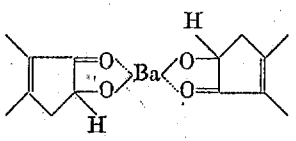


XIX

Tatsächlich stimmt der Bariumgehalt des aus dem Oxyketon, dem Diketon und Barytlauge unter Luftabschluß hergestellten Salzes mit dieser Formulierung überein. Auch alle andern konstitutiven Bedin-

[5]) J. amer. chem. Soc. 70, 624 (1948).

gungen sind danach leicht verständlich. Vor allem der ebene Bau der Oxyketone scheint notwendig, damit Mesomerie und damit Farbe auftreten können. Das ganze Komplexsalz muß danach als eben gebaut angesehen werden. Die in einem früheren Stadium unserer Arbeit auch diskutierte Formulierung XX



XX

scheidet mit Sicherheit aus, weil

1. dann die Oxyketone auch ohne Anwesenheit von Diketon reagieren müßten,
2. auch Trimethyl-indanolon (XVIII) Blaufärbung zeigen sollte,
3. bei einem solchen Bau keine Mesomerie-Möglichkeit bestünde.

Nicht geklärt ist bisher, warum in manchen Fällen blaue, in anderen grüne Erdalkalisalze erhalten werden. Auch erscheint noch nicht ganz sicher, welcher Stoff als Träger der Farbreaktion in dem ursprünglichen Inden-Oxydationsprodukt vorgelegen hat. Man kann zwar aus der erwähnten höhersiedenden Fraktion mit p-Nitro-phenylhydrazin das p-Nitro-phenylhydrazon des 2-Acetoxy-indanon-1 (V) abscheiden, aber dieses könnte außer aus dem Körper V allenfalls auch aus einem Diacetat des Endiols IX entstanden sein. Die Bildung beider Acetate aus Inden und Bleitetraacetat ist aber nach dem, was man bisher über den Verlauf derartiger Oxydationen weiß[6]), nicht recht verständlich. Im ersten Fall müßte eine Verseifung des Acetoxyindens IIb zu α-Hydrindon durch Spuren von Wasser im Eisessig, im andern Fall eine Substitution von zwei direkt an einer Doppelbindung befindlichen H-Atomen durch zwei Acetoxyl-Reste angenommen werden, für die kaum eine Analogie besteht.

Für die praktische Anwendung der Farbreaktionen zur Erkennung von Erdalkalien stört die Autoxydierbarkeit der Farbsalze. Für den Nachweis geeigneter α-Oxyketone und der entsprechenden α-Diketone dürfte sie dagegen mitunter von Wert sein.

Beschreibung der Versuche

I. Verbindungen

α-Hydrindon (IV), nach J. Thiele und A. Wanscheidt[7]) oder nach R. A. Pacaud[8]).

2-Acetoxyindanon-1. 10 g α-Hydrindon, 34 g Bleitetracetat und 50 ml Eisessig wurden unter Rühren 30 Min. auf 80° erhitzt. Dann wurde in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Nach dem Entfernen der

[6]) R. Criegee, Z. angew. Chem. 53, 321 (1940).
[7]) A. 376, 271 (1910).
[8]) Organic Syntheses 18, 47 (1938).

Essigsäure durch Schütteln mit Wasser, dann mit Bicarbonatlösung wurde die Ätherlösung getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende Öl wurde bei 12 mm destilliert: Sdp. 165—168°, gelbes Öl, Ausbeute 4,6 g.

$C_{11}H_{10}O_2$ (174,2) Ber. C 69,47 H 5,26 O 25,25 Acetyl 22,65
Gef. » 68,83 » 5,61 » 25,6 » 22,6

p-Nitro-phenylhydrazon. Aus den Komponenten in 50% Essigsäure. Aus Alkohol orangefarbene Nadeln, Schmp. (Zers.) 150°.

$C_{17}H_{16}O_4N_3$ Ber. C 62,57 H 4,98 O 19,61 N 12,84
Gef. » 62,62 » 4,68 » 19,9 » 12,78

Das gleiche Hydrazon wurde aus dem Acetoxy-Körper von Ishiwara[3]) sowie aus der zu Anfang erwähnten höhersiedenden Fraktion des Inden-Oxydationsproduktes gewonnen.

Oxim. Aus Cyclohexan. Farblose Prismen, Schmp. 131°

$C_{11}H_{11}O_3N$ Ber. C 64,38 H 5,40 O 23,39 N 6,83
Gef. » 63,56 » 5,40 » 23,4 » 7,38

Semicarbazon. Zitronengelbe Prismen, Schmp. (Zers.) 198—200°.

$C_{12}H_{13}O_3N_3$ Ber. N 17,02 Gef. 17,30

2-Oxy-indanon-1. Die Verseifung des Acetats wurde nach Ishiwara[3]) mit Kaliumcarbonat im Wasserstoffstrom durchgeführt. $Sdp._{0,3}$ 106°. Erstarrt zu farbloser Kristallmasse. Schmp. 40°.

7-Oxy-indanon-1. Darstellung nach K. v. Auwers und E. Hillinger[9]).

7-Acetoxy-indanon-1. Aus dem vorigen durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid — Natriumacetat. Farblose Blättchen (aus Äther), Schmp. 78—79°[10]).

β-Hydrindon. Darstellung nach F. Häußler und H. Schiffer[11]).

1-Acetoxy-indanon-2. Aus 5 g β-Hydrindon und 17 g Bleitetracetat in 25 ml Eisessig bei 70—75°. Aufarbeitung wie bei 2-Acetoxy-indanon-1. $Sdp._{12}$ 150—160°.

$C_{11}H_{10}O_3$ Ber. C 69,47 H 5,26 O 25,27
Gef. » 70,52 » 5,40 » 24,08

also noch nicht ganz rein.

Oxim. Aus Alkohol farblose Kristalle, Schmp. (Zers.) 124°.

$C_{11}H_{11}O_3N$ Ber. N 6,83 Gef. N 6,71

Semicarbazon. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. (Zers.) 164—166°.

2-Acetoxy-cyclopentanon. Aus 10 g Cyclopentanon, 60 g Bleitetracetat und 50 ml Eisessig bei 110°. $Sdp._{12}$ 115—117°. Farblose Flüssigkeit.

$C_7H_{10}O_3$ Acetyl Ber. 30,3 Gef. 30,8

---

[9]) B. 49, 2412 (1916).
[10]) Vgl. Knake und Salkowski, B. 49, 2106 (1916).
[11]) B. 32, 30 (1899).

2-Acetoxy-cyclohexanon. Aus 5 g Cyclohexanon, 25 g Bleitetracetat und 25 ccm Eisessig bei 110°. Farblose Flüssigkeit, die beim Reiben erstarrt. $Sdp._{12}$ 115—117°, Schmp. 41° [12]).

Benzoylcarbinol nach O. Fischer und M. Busch[13]).

p-Phenyl-benzoylcarbinol nach C. F. Allen und W. L. Ball[14]). Schmp. 129° (statt, wie Allen angibt, 123—128°).

2-Acetoxy-tetralon-1. Aus 10 g Tetralon und 30 g Bleitetracetat in 50 ml Eisessig bei 90°. $Sdp._{12}$ 177—179°, Ausbeute 2,75 g. Erstarrt bald. Aus Cyclohexan farblose Prismen, Schmp. 74°. Identisch mit dem Präparat von Strauß[4]).

Indandion-1,2. Darstellung nach W. Perkin[15]). Gelbe Kristallmasse (aus Benzol oder Methylenchlorid), Schmp. unscharf von 95—102°.

3,3-Dimethyl-indanon-1. Darstellung nach C. F. Koelsch und C. D. Le Claire[16]) aus Mesityloxyd und Benzol über die 3-Phenyl-isovaleriansäure.

2-Acetoxy-3,3-dimethyl-indanon-1 (XIII). Aus 10 g 3,3 Dimethyl-indanon, 50 g Bleitetracetat und 50 ml Eisessig bei 100°. Um jede Möglichkeit zur Verseifung auszuschließen, wurde bei der Aufarbeitung auf das Ausschütteln mit Bicarbonat verzichtet. $Sdp._{11}$ 150—164°. Gelbes Öl. Erstarrt in der Kälte. Aus Methanol 4,2 g, farblose Kristalle, Schmp. 74°.

$C_{13}H_{14}O_3$ (218,2) Ber. Acetyl 19,7 Gef. 19,6, 19,8

3,3 Dimethyl-indandion-1,2. Darstellung nach Koelsch und Le Claire. Der von diesen Autoren angegebene Schmp. 106—107° konnte nicht erreicht werden. Wir fanden nach 3maligem Umlösen aus Methanol den Schmp. 103°.

2,3,3-Trimethyl-indanon-1. Darstellung nach J. Cologne und J. Chamlion[17]) aus Trimethyläthylen und Benzoylchlorid.

2-Acetoxy-2,3,3-trimethyl-indanon-1 (XVIII). 1,76 g der vorigen Verbindung wurden in 25 ml Eisessig unter starkem Turbinieren bei 80° portionenweise mit 8 g Mennige versetzt. Nachdem noch 10 Min. auf 100° erwärmt war, wurde in Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Bei 0,1 mm ging fast alles bei 122° über. Das Destillat erstarrt beim Reiben. Aus Methanol oder Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 79°.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232,3) Ber. C 72,39 H 6,94 O 20,67
Gef. » 72,24 » 6,97 » 20,7

Acenaphtenon. Darstellung nach H. G. Rule und S. B. Thompson[18]). Aus Acenaphtenchinon und Phenylhydrazin.

2-Acetoxy-acenaphtenon-1 (XII). Aus 11,1 g Acenaphtenon, 40 g Bleitetracetat und 50 ml Eisessig entstand bei 80° ein gelbes Öl, das unter 0,05 mm bei 128—130° siedete. Ausbeute 2,7 g. Durch Verrühren mit Methanol entstanden farblose Prismen vom Schmp. 71—72°.

$C_{14}H_{10}O_3$ (226,2) Ber. Acetyl 19,0 Gef. 18,6

---

[12]) M. Bergmann und M. Gierth, A. **448**, 48 (1926).
[13]) B. **24**, 2680 (1891).
[14]) Canad. J. Res. **7**, 643 (1932) (C. **1933** I 1942).
[15]) J. Chem. Soc. London **101**, 232 (1912).
[16]) J. organ. Chem. **6**, 516 (1941) (C. **1941** II. 3060).
[17]) Bull. Soc. chim. France **14**, 999 (1947).
[18]) J. chem. Soc. London **1937**, 1762.

II. Ausführung der Farbreaktionen

Die Oxyketone oder ihre Acetate werden in wenig Methanol gelöst und mit einer etwa 0,3 n-methanolischen Barytlauge versetzt. Bei den freien Oxyketonen entsteht sofort, bei den Acetaten nach wenigen Sekunden ein tiefblauer oder grüner Niederschlag. Auch mit wäßrigen Erdalkalihydroxyden tritt die Farbe auf. Da Magnesiumhydroxyd unlöslich ist, wurde hier eine Lösung von Magnesiummethylat in abs. Methanol verwandt.

Geht man von den Dichinonen bzw. Orthochinonen aus, so ist eine gleichzeitige Reduktion erforderlich. Am einfachsten gelingt diese durch Erwärmen der betreffenden Verbindung mit methanolischer Barytlauge. Die Orthochinone reagieren schon bei schwachem Erwärmen, Acenaphtenchinon und Dimethylindandion erst beim Kochen. Als Reduktionsmittel eignen sich ferner Formaldehyd, Glucose, Zn-Staub oder Rongalit. In all diesen Fällen tritt schon in der Kälte Farbbildung ein.

III. Isolierung der farbigen Komplexsalze

Unter völlig sauerstoffreiem Stickstoff wurde (in dem einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres) eine methanolische Lösung äquivalenter Mengen an Oxyketon (oder Acetoxyketon) und Diketon, in den andern die berechnete Menge, etwa 0,2-m methanolischer Barytlauge, eingefüllt. Der beim Zusammenkippen entstehende Niederschlag wurde mit Stickstoff in eine Glasinternutsche gedrückt und mit ausgekochtem Methanol gewaschen. Unter Durchleiten von Stickstoff wurde der Niederschlag in der Nutsche bei 100—150° und 12 mm getrocknet. Die Nutsche wurde nun unter Vermeidung von Luftzutritt verschlossen, gewogen und nach Entnahme einer Probe schnell zurückgewogen. Die herausgenommene Probe wurde im Tiegel mit Schwefelsäure abgeraucht und bis zur Gewichtskonstanz geglüht.

Barium-Komplexsalz aus 2-Oxyindanon und Indandion-1,2

Aus je 0,1 g 2-Acetoxy-indanon-1 und Indandion-1,2 in 5 ccm Methanol und 5 ccm 0,45 n-methanolischer Barytlauge. Kobaltblaues Pulver. Ist vor allem vor dem völligen Trocknen pyrophor und zersetzt sich auch in absolut trockenem Zustand an der Luft unter Ausstoßung der sehr agressiven Dämpfe des Diketons.

$C_{18}H_{12}O_4Ba$ (XX) Ber. Ba 32,0 Gef. 32,9

Barium-Komplexsalz aus 2-Oxy-3,3-dimethyl-indanon-1 und 3,3-Dimethyl-indandion-1,2

Je 0,1 g 2-Acetoxy-3,3-dimethyl-indanon-1 und 3,3-Dimethyl-indandion-1,2 in 5 ccm Methanol und 5 ccm 0,45 n-methanolischer Barytlauge wurden zusammengegeben. Es entsteht schnell ein Brei von schönen grünen Nadeln. Erst nach 5stündigem Erwärmen bei 12 mm auf 150° wird alles Methanol abgegeben. Zersetzt sich an der Luft unter Entwicklung stechend riechender Dämpfe.

$C_{22}H_{24}O_4Ba$ Ber. Ba 28,3 Gef. 28,1 und 28,0

Barium-Komplexsalz aus 2-Oxy-acenaphtenon-1 und Acenaphtenchinon. Darstellung ebenso aus 50 mg 2-Acetoxy-acenaphtenon-1 und 40 mg Acenaphtenchinon in 7 ccm Methanol mit 3 ccm 0,45n-Barytlauge. Tiefblaues Pulver. 5 Stunden bei 150° getrocknet.

$C_{24}H_{12}O_4Ba$ Ber. Ba 27,4 Gef. 26,6

Die Ozonisierung des 9,10-Oktalins

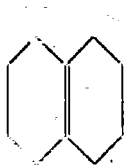
Von *Rudolf Criegee* und *Gotthilf Wenner*

(Aus dem Chemischen Institut der Techn. Hochschule Karlsruhe)

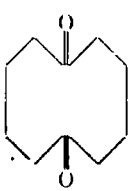
(Eingegangen am 2. April 1949)

Die Ozonspaltung des 9,10-Oktalins (I) führt nach W. Hückel[1]) zum Cyclodecan-dion-1,6 (II) und ist einer der Wege, auf denen das Cyclodecan-System verhältnismäßig leicht zugänglich ist[2]). Sie wird gewöhnlich in 40—50proz. Essigsäure ausgeführt und liefert über 50% an Diketon, ohne daß eine nachfolgende Hydrierung notwendig wäre. Bei der Ozonisierung in Petroläther dagegen erhielt Hückel ein kristallisiertes Oktalin-ozonid; dieses zeichnete sich durch ungewöhnliche Beständigkeit aus und konnte somit kein Zwischenprodukt der oxydativen Ringaufspaltung sein.

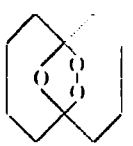
Das Oktalin-ozonid und die Bildung des Cyclodecan-dions interessierte uns im Rahmen unsrer Arbeiten über den allgemeinen Spaltungsmechanismus von C-C-Bindungen[3]), weil wir hier einen Ausgangspunkt sahen, von dem aus ein Weg zur Aufklärung des Verlaufs der Ozonisierungsreaktion führte; denn diese scheint uns trotz der schönen Arbeiten von Harries, Pummerer, Rieche u. a.[4]) noch keineswegs restlos entschleiert zu sein.



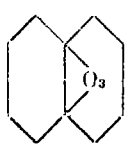
I



II



III

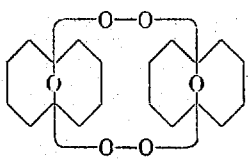


IV

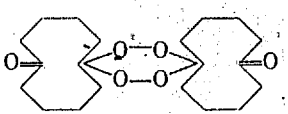
[1]) A. **474**, 121 (1929).
[2]) P. A. Plattner und J. Hulstkamp, Helv. **27**, 211 (1944).
[3]) R. Criegee, B. **68** , 665 (1935), Angew. Chem. **50**, 153 (1937).
[4]) z. B. R. Pummerer und H. Richtzenhain, A. **529**, 33 (1937), A. Rieche, R. Meister und H. Sauthoff, A. **553**, 187 (1942).

Oktalin-ozonid vom Schmp. 166° ließ sich nach den Angaben von Hückel leicht gewinnen. Nach der heute allgemein angenommenen Ozonidformel von Staudinger sollte ihm die Formulierung III zukommen. Diese ist aber, wie man am Modell leicht sieht, aus Spannungsgründen unmöglich. Auch eine Formel als „Primärozonid" (IV) erschien in Anbetracht der großen Beständigkeit äußerst unwahrscheinlich.

Die auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in allen Lösungsmitteln aufgetauchte Vermutung bestätigten Molekulargewichtsbestimmungen in Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff: Es handelt sich um eine *dimere* Verbindung der Formel $C_{20}H_{32}O_6$. Aber auch ein einfaches dimeres Ozonid etwa der Formel V ließ sich am Modell nicht aufbauen. Tatsächlich ergab die Untersuchung, daß von den sechs Sauerstoffatomen zwei in Form von *Ketogruppen* vorhanden waren, denn bei der Behandlung des „Ozonids" mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin entstand ein (ebenfalls schwerlösliches) *Dioxim*. Dieser Befund im Verein mit der Tatsache, daß bei der katalytischen Hydrierung glatt Cyclodecan-dion-1,6 (II) entsteht, führen für das „Ozonid" zu der Formel VI eines dimeren Peroxyds des genannten Diketons.

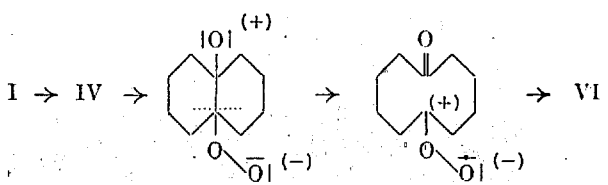


V



VI

Seine Bildung aus Oktalin läßt sich mit den kürzlich entwickelten Vorstellungen der Polarisation von O-O-Bindungen[5]) leicht deuten:



VII VIII

Aus dem (hypothetischen) Primärozonid IV entsteht unter Zerfall der O_3-Kette das Zwitterion VII mit kationischem Sauerstoff. Dieses

[5]) R. Criegee, A. 556, 127 (1948).

stabilisiert sich unter Spaltung der 9,10-Bindung zum Zwitterion VIII, durch dessen Dimerisierung nunmehr das „Ozonid" VI gebildet wird.

Offenbar muß VIII eine gewisse Lebensdauer besitzen, damit es mit seinesgleichen zusammenstoßen kann. Dann sollte es aber auch zur Reaktion mit andern geeigneten Stoffen befähigt sein. Wir führten daher die Ozonisierung des Oktalins in *Methanol* als Lösungsmittel bei —80° aus. Unter diesen Bedingungen entstand nach dem Entfernen des Methanols durch Abdampfen bei Zimmertemperatur nicht das „Ozonid" vom Schmp. 166°, sondern ein neuer farbloser Körper, der nach dem Umkristallisieren aus abs. Benzol bei 94—95° schmolz. Die Analyse des neuen Stoffes (C,H,O-Gehalt, aktiver Sauerstoff, Methoxyl-Gehalt) stimmt mit der Formel IX überein und auch die sonstigen chemischen Eigenschaften stehen mit ihr in Einklang. So reagiert IX als OOH-Verbindung in der Kälte mit Bleitetracetat[6]). Beim Versuch der Benzoylierung allerdings wird nur Cyclodecan-dion (II) (neben Perbenzoesäure-methylester?) erhalten. Das gleiche Diketon bildet sich beim Stehen der wäßrig-methanolischen Lösung der Verbindung in der Kälte.

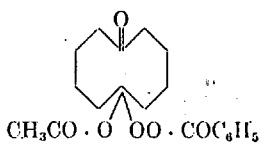
Die Bildung von IX im Verlauf der Ozonisierungs-Reaktion ist zweifellos durch Addition von einem Molekül Methanol an das Zwitterion VIII erfolgt. Auch *Äthyl*-alkohol kann als Lösungsmittel verwendet werden, doch gelang es bisher nicht, den Äthylkörper völlig zu reinigen.

IX X

Während die Ozonisierung des Oktalins in *Aceton* ebenso wie in Petroläther das „Ozonid" VI liefert, entsteht unter denselben Bedingungen, aber bei Gegenwart von etwas *Eisessig* das Acetat X, wobei ebenfalls das Zwitterion VIII als Zwischenprodukt anzusehen ist. Das Acetat ist so unbeständig, daß es sich in kristallisiertem Zustand schon bei 0° unter Verpuffen zersetzt. Seine Zusammensetzung konnte daher nicht durch Elementaranalyse ermittelt werden. Dagegen ergab die Bestimmung des aktiven Sauerstoffs (siehe im experimentellen Teil) den richtigen Wert. Löst man die Substanz in eiskaltem Methanol und kühlt dann auf —70° ab, so scheidet sich der Methylkörper IX vom Schmp. 94—95° ab. Dieser so leicht erfolgende Austausch des Essigsäure- gegen einen Methyl-Rest erlaubt eine einfache Acetylbestimmung: Man braucht die Substanz nur in kaltem Methanol zu lösen und sodann mit n/10 NaOH zu titrieren.

[6]) R. Criegee, H. Pilz und H. Flygare, B. 72, 1799 (1939).

Schließlich gelang auch die Benzoylierung bei —20°, wobei das Benzoat XI entstand, das infolge seiner wesentlich größeren Beständigkeit leicht analysiert werden konnte.

XI  XII

$CH_3CO \cdot O \; OO \cdot COC_6H_5$ $HO \; OOH$

Löst man das Acetat X bei 0° in Eisessig, dem zur Erniedrigung seines Schmelzpunktes ein wenig Wasser zugefügt war, und gibt nunmehr noch soviel Wasser hinzu, daß eine ungefähr 40proz. Essigsäure entsteht, so scheidet sich beim Stehen über Nacht reines Cyclodecandion-1,6 (II) in einer Ausbeute von 75% ab. In der Mutterlauge findet sich fast der gesamte aktive Sauerstoff als Wasserstoffperoxyd wieder. Wie oben der Acetatrest gegen eine Methoxylgruppe, so ist er hier durch ein Hydroxylion ersetzt worden. Das dabei gebildete Oxyhydroperoxyd XII ist offenbar unter den herrschenden Bedingungen spontan in das Diketon II und Wasserstoffperoxyd zerfallen.

Damit ist aber der Verlauf der Ozonspaltung des 9,10-Oktalins in wäßriger Essigsäure unter Bildung des Diketons geklärt. Weder das „Ozonid" vom Schmp. 166° noch irgendein anderes über —80° beständiges Ozonid spielt als Zwischenprodukt eine Rolle. Vielmehr lagert das Zwitterion VIII, das in *allen* Lösungsmitteln als erstes, wenn auch kurzlebiges Ozonisierungsprodukt angenommen werden muß, in dem vorhandenen Reaktionsmedium Essigsäure an. Das so gebildete Acetat X erleidet aber sofort Hydrolyse zum Oxyhydroperoxyd XII, das seinerseits unter Entstehung des Diketons zerfällt. Vielleicht wird auch die Stufe X noch umgangen, indem das Zwitterion einfach *Wasser* anlagert, wobei XII auf direktem Wege entstehen würde.

Es erhebt sich nun die Frage, ob dieser unter Umgehung von Ozoniden verlaufene Weg der Ozonisierung auf das Oktalin beschränkt und hier nur durch die sterischen Besonderheiten bedingt ist, oder ob er sich auch bei anderen Olefinen nachweisen läßt. Letzteres scheint der Fall zu sein, denn *Tetramethyl-äthylen* gibt bei der Ozonisierung in Petroläther bei —20° in verhältnismäßig guter Ausbeute das dem Peroxyd VI analoge *dimere Acetonperoxyd*[7]); ein Ozonid läßt sich auch hier nicht nachweisen; der Verlauf der Ozonisierung in Essigsäure bleibt noch zu prüfen. Darüber hinaus erscheint es lohnend, die Untersuchung auf weitere Olefine auszudehnen.

[7]) Ähnliche Beobachtungen über das Auftreten von dimeren Peroxyden bei Ozonisierungen, allerdings nur in bescheidenen Mengen, liegen in der Literatur vor. Vgl. C. S. Marvel und V. Nichols, J. organ. Chem. 6, 296 (1941).

Beschreibung der Versuche

Darstellung von 9,10-Oktalin entweder nach Hückel[1]) aus β-Dekalol oder aus trans-9-Dekalol nach der schon in der Arbeit von Criegee und W. Schnorrenberg[8]) beschriebenen Methode. In diesem Fall bedarf das in 89proz. Ausbeute gewonnene Oktalin keiner Reinigung über das Nitrosochlorid.

Dimeres Peroxyd des Cyclodecan-dions-1,6 (VI)

Die Ozonisierung des Oktalins wurde nach Hückel in Petroläther-lösung bei 0° mit rohem, etwa 4proz. Ozon bei einer Gasgeschwindigkeit von 80 ccm/min. ausgeführt. Der entstehende Niederschlag wurde durch Verreiben mit 100 ccm Methanol von syrupösen Anteilen befreit. Ausbeute 4,8 g aus 13,4 g Oktalin. Die Substanz wurde aus etwa 400 ccm Alkohol umkristallisiert. Wir fanden den Schmelzpunkt auch nach mehrmaligem Umlösen stets bei 166°. Die Elementaranalyse hatte das gleiche Ergebnis wie bei Hückel. Das Molekulargewicht wurde ebullioskopisch in Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff bestimmt.

1,536 g Subst. in 85,2 g Chloroform: $\Delta = 0{,}190°$; 0,933 g in 85,1 g Tetrachlorkohlenstoff: $\Delta = 0{,}160°$.

$C_{20}H_{32}O_6$ M.G. Ber. 368,4 Gef. 369, 363

Katalytische Hydrierung. Die Suspension des feinverteilten Peroxyds in kaltem Alkohol wurde bei Anwesenheit von Platinoxyd hydriert. Von nicht in Lösung gegangenem Peroxyd wurde abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand war reines Cyclodecandion-1,6 vom Schmp. 101—102°.

Dioxim. 0,61 g des dimeren Peroxyds wurden unter gelindem Erwärmen in Pyridin gelöst und mit einer Pyridinlösung von 0,23 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Nach eintägigem Stehen wurden die an den Gefäßwänden abgesetzten Kristalle abfiltriert und mit Methanol und Äther gewaschen. Die Substanz ist in fast allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; aus viel heißem Pyridin läßt sie sich umkristallisieren. Sie verpufft in der Flamme und schmilzt bei 220° (Zers.).

$C_{20}H_{34}O_6N_2$ (398,5)	Ber.	C	60,78	H	8,60	O	24,09	N 7,03
	Gef.	»	60,98	»	9,32	»	23,4	» 6,39

In den Mutterlaugen des dimeren Peroxyds befinden sich noch größere Mengen an peroxydischen Substanzen; sie hinterbleiben nach dem Abdampfen des Lösungsmittels als Syrup. Beim Stehen scheiden sich allmählich erhebliche Anteile von Cyclodecan-dion ab.

1-Hydroperoxy-1-methoxy-cyclodecanon-6 (IX)

5 g Oktalin in 50 ml Methanol wurden unter Kühlung mit Aceton-Kohlensäure ozonisiert. Das zuerst auskristallisierte Oktalin ging im Verlaufe der Reaktion in Lösung. Als nach 6 Stunden eine Blaufärbung

[8]) A. 563, 93 (1949).

des Methanols die Beendigung der Ozonisierung anzeigte, wurde das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur i. V. entfernt. Dabei blieben knapp 7 g eines weißen Pulvers zurück, das sich aus abs. Benzol umkristallisieren ließ. Schmp. 94—95°.

$C_{11}H_{20}O_4$ (216,3) Ber. C 61,08 H 9,52 O 29,59 CH_3O 14,3
Gef. » 60,44 » 9,08 » 30,7 » 14,4

Die Bestimmung des aktiven Sauerstoffs wurde mit NaJ in Eisessig bei einer Reaktionszeit von 30 Min. durchgeführt.

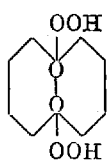
Ber. 7,4 Gef. 7,1

In Methanol ist die Substanz leicht löslich; beim Versuch, sie mit Wasser daraus wieder zur Abscheidung zu bringen, erhält man nur Cyclodecandion, und zwar bei Aufarbeitunng der Mutterlauge praktisch quantitativ.

Aus der benzolischen Mutterlauge des Methoxylkörpers scheidet sich bei wochenlangem Stehen ein Büschel von Nadeln ab, die bei 128—130° (Zers.) schmelzen. Aus viel Benzol umkristallisiert entstehen kleine, zusammengewachsene Prismen vom Zersp. 130°.

$C_{10}H_{18}O_6$ (234,3) Ber. C 51,28 H 7,75 O 40,97
Gef. » 51,04 » 7,97 » 41,4

Die Substanz verpufft in der Flamme, setzt sofort Jod in Freiheit und reagiert lebhaft mit Bleitetracetat unter Sauerstoffentwicklung, enthält also OOH-Gruppen. Vielleicht kommt folgende Formel in Frage:



Die der Methoxy-Verbindung (IX) entsprechende *Äthoxy-Verbindung* entstand bei der Ozonisierung in abs. Alkohol bei —70°. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein sirupöser Rückstand, der allmählich durchkristallisierte. Das abgesaugte Rohprodukt schmolz bei 66—68°, ließ sich aber infolge seines schlechten Kristallisationsvermögens nicht weiter reinigen.

1-Hydroperoxy-1-acetoxy-cyclodecanon-6 (X)

Während bei der Ozonisierung des Oktalins in reinem Aceton bei —70° in etwa 33% Ausbeute das gleiche dimere Peroxyd VI wie in Petroläther lösung entstand, änderte sich bei Anwesenheit von Eisessig der Reaktionsverlauf. 25 ccm abs. Aceton, 6 ccm Oktalin und 2,8 ccm Eisessig wurden bei —70 bis —80° 3 Stunden ozonisiert. Um ausgeschiedenes Oktalin wieder in Lösung zu bringen, wurde nach 1½

Stunden kurz auf —30° erwärmt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht in der Kältemischung belassen, wobei sich ein pulvriger, farbloser Niederschlag abschied. Nun wurde durch eine stark gekühlte Nutsche abgesaugt und mit auf —70° gekühltem Aceton gewaschen. Das anhaftende Lösungsmittel wurde bei der gleichen Temperatur im Hochvacuum entfernt. Die Aufbewahrung der Substanz geschah ebenfalls bei —70°.

Bringt man eine Probe der Verbindung auf Zimmertemperatur, so tritt nach etwa 1—3 Minuten eine (übrigens harmlose) Verpuffung ein.

Zur *Bestimmung* des *aktiven Sauerstoffs* wurde daher eine Spatelspitze der Substanz in einen kleinen Erlenmeyer gebracht, der vorher mit seinem Inhalt, einer Lösung von NaJ in Eisessig, gewogen worden war. Das Einbringen der Substanzteile in die gekühlte Lösung mußte unter fortwährendem Umschwenken erfolgen, um zu vermeiden, daß einzelne Körnchen zunächst ungelöst blieben und damit einer thermischen Zersetzung anheimfielen. Nun wurde das Kölbchen zurückgewogen, der Inhalt nach einer halben Stunde mit Wasser verdünnt und mit n/10-Thiosulfat titriert. In ähnlicher Weise wurde die Acetylbestimmung durchgeführt. Die Substanz wurde in ein gewogenes Kölbchen, das auf 0° abgekühltes Methanol enthielt, eingeführt; nach dem Zurückwägen wurde mit n/10-NaOH gegen Phenolphtalein titriert.

$C_{12}H_{20}O_5$ (244,3)	Ber. akt. O 6,55	Acetyl	17,62
	Gef. » 6,25, 6,30	»	17,5

Durch Wasser wird das Acetat in Cyclodecan-dion verwandelt. Durch Eintragen von 1,11 g Substanz in 3 ccm feuchten Eisessig und anschließendes Verdünnen mit 5 ccm Wasser wurden 0,57 g = 75% reines Diketon gewonnen. Die Mutterlauge enthielt noch 94% von der Ausgangsmenge an aktivem Sauerstoff.

Reaktion mit Methanol. 1 g Substanz wurden in 10 ccm Methanol bei 0° gelöst. Beim Abkühlen auf —70° entstand eine farblose Kristallmasse, die nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen einen Schmp. von 94—95° zeigte. Mit einer Probe der Methoxy-Verbindung IX entstand keine Schmelzpunktsdepression.

1-Benzoperoxy-1-acetoxy-cyclodecanon-6 (XI)

In eine auf —20° abgekühlte Mischung von 0,6 g Benzoylchlorid und 10 ccm abs. Pyridin wurde unter ständigem Rühren 1 g des Acetats X eingetragen. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde in verd. Schwefelsäure eingegossen und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Die nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende halbfeste Masse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 112—113°.

$C_{19}H_{24}O_6$ (348,4)	Ber.	C	65,50	H 6,94	O 27,55
	Gef.	»	65,19	» 7,28	» 27,15

Orientierungsphänomene bei der Substitution aromatischer Bicyclen II

Die Chinolinsynthese nach Combes

Von *Rolf Huisgen*

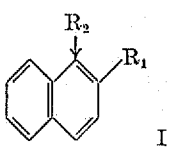
(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München, Außenstelle Weilheim/Obb.)

(Mit 1 Figur im Text)

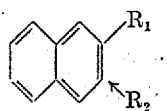
(Eingegangen am 9. April 1949)

Die Ungleichwertigkeit der o-Positionen, speziell die unterschiedliche 1,2- und 2,3-Reaktivität des Naphtalinkerns, stellt die bemerkenswerteste Abweichung der Bicyclen von den einkernigen aromatischen Systemen im Substitutionsverhalten dar. Die genannte Erscheinung wird besonders anschaulich, wenn man die Zahl der reaktiven Positionen eines in 2 substituierten Naphtalinabkömmlings auf die Stellungen 1 und 3 beschränkt. Diese Bedingung erfüllen Ringschlußreaktionen ideal, deren systematisches Studium in der ersten Mitteilung[1]) in Angriff genommen wurde.

Eine Deutung der unterschiedlichen Reaktivität der o-Positionen wurde im Rahmen der Mesomerielehre gegeben. Der Übergang des Grundzustandes in die Reaktionsformel ist stets mit einem Verlust an aromatischer Resonanz verbunden. Dieser Verlust bezieht sich bei dem für die 1,2-Reaktivität maßgeblichen butadienoiden Schema I nur auf



I



II

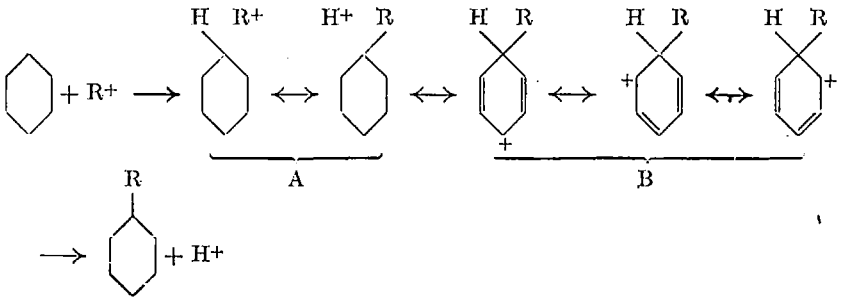
einen der Kerne, während der andere die volle Benzolresonanz beibehält. Die Substitution in 3 beansprucht die 2,3-Doppelbindung des benzoiden Schemas II, das nur noch über die recht geringe Resonanz offener Polyensysteme verfügt. Der Verlust an Resonanzenergie beim Übergang des Grundzustandes in I und II beträgt größenordnungsmäßig 30 bzw. 60 kcal[2]). Da die bei den Substitutionsreaktionen zu überwindenden Schwellen der Aktivierungsenergie viel weniger hoch sind, wurde an-

[1]) A. 559, 101 (1948).

[2]) Der Einfluß des Substituenten auf die Resonanzenergie des Naphtalins ist hier zu berücksichtigen.

genommen, daß es erst innerhalb des Reaktionsknäuels durch wechselseitige Polarisation mit dem Reaktionspartner zur vollständigen Ausbildung der I und II entsprechenden Strukturen kommt. Auf welche Weise diese Wechselwirkung für die fehlenden Energiebeträge aufkommt, blieb unklar.

Diese Lücke füllen inzwischen zugänglich gewordene Arbeiten von G. W. Wheland[3]) sowie von E. D. Hughes und C. K. Ingold[4]) mit einer zusätzlichen Resonanz des Übergangszustandes (transition state). Während unsere Betrachtung und die von E. C. Kooyman und J. A. Ketelaar[5]) die Reaktionsformeln zwar von den mesomeren Grenzformeln zu unterscheiden lehrt, die ersteren aber durch eine formale Zerlegung des Aktes der Molekülanregung von den letzteren ableitet, löst Wheland diesen Zusammenhang völlig. Bei einer elektrophilen Substitution etwa hat die Annäherung des kationischen Agens[6]) eine Störung zur Folge, die zu einem Übergangszustand führt, welcher durch die Resonanz der Strukturen der Klassen A und B charakterisiert ist:

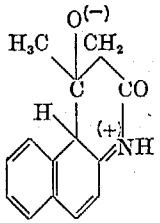


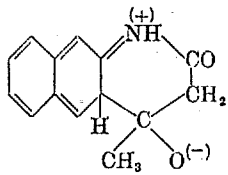
Bei Benzolderivaten sowie bei Polycyclen bestimmt der Energieunterschied der verschiedenen möglichen Strukturen der Klasse B den Ort des Substituenteneintritts[7]). Diese B-Strukturen, im Falle des Naphta-

[3]) Am. Soc. 64, 900 (1942); The Theory of Resonance, J. Wiley & Sons, New York.
[4]) Soc. 1941, 608.
[5]) Rec. 65, 859 (1946).
[6]) Normalerweise geht nicht ein freies Kation, sondern eine polarisierte Molekel in den Aktivierungskomplex ein.
[7]) F. Seel gibt Ang. Ch. 60, 300 (1948); 61, 89 (1949) eine ausführliche Diskussion über die Bedeutung der B-Strukturen für die Orientierungsregeln bei der Zweitsubstitution des Benzols, Pyridins, Naphtalins und Diphenyls, wobei er wie Wheland mit einem induktiven und einem mesomeren Substituenteneffekt auskommt. Didaktisch wertvoll ist die Zurückführung des induktiven Effekts auf Ionisierungsenergie und Elektroaffinität des den Erstsubstituenten tragenden Kernkohlenstoffs. Unter gewissen Vereinfachungen gelingt es Seel, durch bloßes Abzählen der möglichen B-Strukturen den Substitutionsort richtig vorauszusagen. W. A. Waters, Soc. 1948, 727, setzt die „quasi-chinoiden" B-Strukturen mit den Potentialen der betreffenden Chinone in Beziehung und erfaßt damit noch wesentlich feinere Details, etwa den Vorzug der p- vor der o-Substitution, im Fall der elektrophilen Subst. des β-Naphtols die Abstufung der Reaktivität in der Folge 1, 6, 3.

lins unseren Reaktionsformeln I und II entsprechend, besitzen ein mehr oder weniger weitgehend fixiertes Doppelbindungssystem; ihr Energieniveau wird erniedrigt durch die Beteiligung der vollaromatischen A-Strukturen am Aktivierungskomplex.

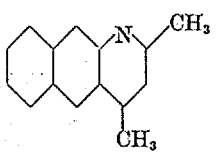
Bei Ringschlußreaktionen von β-subst. Naphtalinabkömmlingen, etwa der Knorrschen Carbostyrilsynthese vom Acetoacet-β-naphtalid aus, unterscheiden sich die B-Strukturen der Übergangszustände für die beiden Anellierungstypen im Einklang mit unseren früheren Ausführungen um den Betrag der Benzolresonanz:



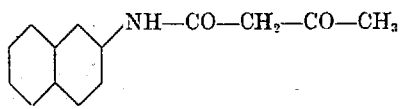


Die lineare Anellierung ist also nur möglich, wenn a) der angulare Ringschluß durch einen nicht verdrängbaren Substituenten verhindert ist, b) die Resonanz des Übergangszustandes genügend groß ist, um den Verlust an aromatischer Resonanz ausreichend zu kompensieren.

W. S. Johnson und F. J. Mathews[8a]) machen mit einer bemerkenswerten Ausnahme von diesen Orientierungsregeln bekannt, der Übertragung der Chinolinsynthese nach A. Combes[9]) auf das β-Naphtylamin. Das Anil aus Acetylaceton und β-Naphtylamin schließt bei freier α-Stellung den Ring *ausschließlich linear* zu III.



III



IV

Auf eine gewisse Sonderstellung des Combes-Ringschlusses weist allerdings schon ein häufiges Versagen in der Reihe der subst. Aniline hin[10]). In der Phenanthrylamin-Reihe wird ebenfalls eine anomale Ringangliederung beobachtet[8b]).

Diese Abweichung vom normalen Anellierungsverhalten ist um so eindrucksvoller als die Cyclisierung des oben erwähnten Acetoacet-

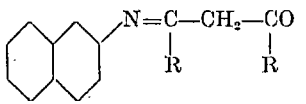
[8]) a) Am. Soc. 66, 210 (1944); b) W. S. Johnson, E. Woroch und F. J. Mathews, Am. Soc. 69, 566 (1947).

[9]) Bl. 49, 90 (1888); C. r. 106, 142, 1536 (1888). Schon Combes hatte den nicht ganz reinen Körper III in Händen, ohne seine Konstitution festlegen zu können.

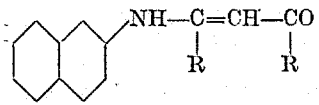
[10]) E. Roberts und E. E. Turner, Soc. 1927, 1832.

ß-naphtalids (IV) als Musterbeispiel für die normale Ringangliederung herangezogen wurde[1]). Beide Reaktionen sind nun im Typus gleich: Orthokondensation des Kerns mit einem Ketoncarbonyl. Die amerikanischen Autoren nehmen zur Erklärung eine desaktivierende Wirkung der Seitenkette auf die o-Positionen des Kerns an. Wegen des höheren Doppelbindungsgrades zwischen 2 und 1 soll die Stellung 1 stärker von der Desaktivierung betroffen sein als 3.

Zunächst erschien daher die Festlegung der Struktur dieser Seitenkette wichtig. Vor der bislang ohne Diskussion verwendeten Ketonanil-



V



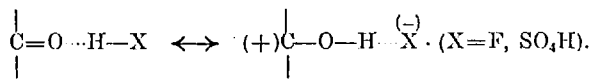
VI

Formel V bevorzugen wir die Enamin-Formel VI. Die Kondensationsprodukte von β-Diketonen und aromatischen Aminen sind nämlich alkali-unlöslich (V sollte sich enolisieren). Die von N. H. Cromwell[11]) durchgeführte Kondensation mit sekundären Basen kann überdies nur zum Enamin führen. Die Permanganat-Oxydation des Produktes aus β-Naphtylamin und Acetylaceton liefert Acet-β-naphtalid, die des Produktes mit Dibenzoylmethan entsprechend Benz-β-naphtalid und Benzoesäure. Auch spricht die Analogie mit den Derivaten des Acetessigesters, deren Konstitution als Arylamino-crotonester gesichert ist, für die Enamin-formulierung.

Was die Kondensationsbedingungen anbelangt, erhielten die amerikanischen Autoren[8a]) bei der Behandlung des Acetylaceton-enamins mit wasserfreier Flußsäure 96% III ohne nachweisbare Beimengung des angularen Isomeren. Die Cyclisierung unter den Bedingungen von Combes — konz. Schwefelsäure bei 100° — führt zur Sulfosäure von III neben 4% des angularen Tricyclus. G. R. Clemo und N. Legg[12]) erzielten mit 90proz. Schwefelsäure bei 100° 76% Ausbeute an III. Eigene Versuche ergaben, daß konz. Schwefelsäure bei 0° ein vorzügliches Kondensationsmittel ist, das ohne Sulfurierung mit über 90proz. Ausbeuten den Ringschluß leistet. Der anomale lineare Ringschluß erfordert also keineswegs scharfe Kondensationsbedingungen. Mit wäßriger Salzsäure, Salzsäure in Eisessig oder Alkohol findet lediglich Hydrolyse des Enamins statt, sirupöse Phosphorsäure gibt kleine Mengen des linearen Chinolinkörpers. Die Rolle des Kondensationsmittels darf man wohl in einer Erleichterung der Aufrichtung der Carbonylgruppe-

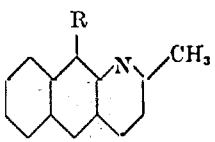
[11]) Am. Soc. 62, 1672, 2897, 3470 (1940).
[12]) Soc. 1947, 545.

erblicken durch Bildung einer Wasserstoffbrücke mit dem Carbonyl-Sauerstoff als Donator gemäß

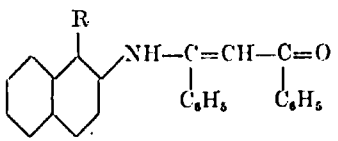


Das C-Atom mit Elektronensextett ist das für die Kernsubstitution verantwortliche elektrophile Zentrum. Die Bedeutung der Polarisierung ergibt sich daraus, daß die hier beschriebenen Enamine beim Erhitzen in Paraffinöl auf 300° nicht verändert werden.

Das in Stellung 1 mit Brom oder Methyl substituierte Naphtylaminderivat schließt den Ring zum linearen Benzochinolin VII mit



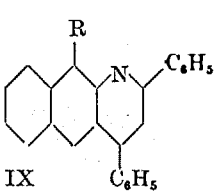
(R = Br, CH_3) CH_3 VII



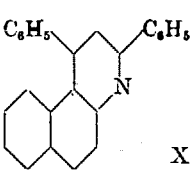
VIII

gleicher Leichtigkeit wie das unsubstituierte Enamin. Überraschend ist, daß sich auch durch Blockierung der Position 3 der Ringschluß nicht in die angulare Richtung zwingen läßt. Das Enamin aus 3-Bromnaphtylamin-(2) und Acetylaceton wird lediglich in die Komponenten gespalten.

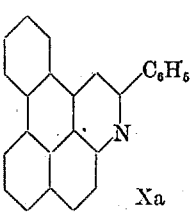
Da es möglich erschien, den angularen Ringschluß durch Ausschaltung der konkurrierenden Hydrolyse doch noch zu verwirklichen, wurde das Verhalten der Enamine mit Dibenzoylmethan und Benzoylaceton als β-Diketon-Komponente geprüft. Diese Körper sind nämlich in der Kälte recht stabil gegenüber konz. Mineralsäuren. Das β-Naphtylamin-Derivat VIII (R=H) wird von kalter konz. Schwefelsäure mit 93proz. Ausbeute cyclisiert zu einem Gemisch von Diphenyl-benzo-chinolinen, das den linearen (IX, R=H) und den angularen (X) Vertreter im Verhältnis 10 : 1 enthält.



IX



X



Xa

Die Konstitutionszuordnung der Isomeren bereitet keine Schwierigkeit. Der angulare Tricyclus ist farblos, bildet farblose Salze und zeigt

mäßig starke blauviolette Fluoreszenz[13]) im UV-Licht. Der lineare Körper IX ist gelb, seine Lösungen fluoreszieren hellblau mit ungewöhnlicher Intensität; die Salze sind orangerot. Fig. 1 zeigt die UV-Absorption der beiden Isomeren[14]). Die chemischen Eigenschaften entsprechen in ihrer charakteristischen Verschiedenheit denen des Paares Phenanthren Anthracen. Das lineare Diphenyl-benzo-chinolin wird von konz. Schwefelsäure bei 80° in eine wohlkristallisierte Sulfosäure übergeführt, mit Chromsäure in ausgezeichneter Ausbeute zum 2,4-Diphenyl-1-azanthrachinon (XI) oxydiert. Mit Chinon entsteht ein Dien-addukt XII. Beim Belichten der Lösungen von IX in org. Solventien scheidet sich ein farbloses Photo-Dimeres aus, das in völliger Analogie zum Paranthracen sich oberhalb 270° depolymerisiert[15]).

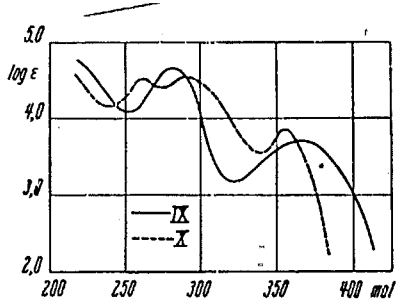
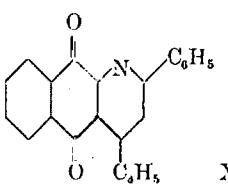
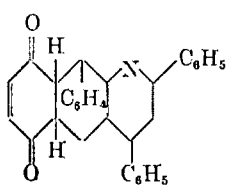


Fig. 1



XI



XII

Auch X geht eine Lichtreaktion ein, die allerdings ganz anderer Art ist. Es handelt sich um eine nur in saurem Medium stattfindende photochemische Dehydrierung; die entstehende, um 2 H ärmere Base dürfte wohl in Analogie zu den von W. Dilthey untersuchten Photoreaktionen als Derivat des *Benzo-aza-pyrens* gemäß Xa zu formulieren sein.

Das Enamin aus 1-Methyl-naphtyl-amin-(2) und Dibenzoylmethan (VIII, R = CH_3) schließt mit 96proz. Ausbeute den Ring zum 2,4-Diphenyl-8-methyl-6,7-benzo-chinolin (IX, R = CH_3), das schon im kristallisierten Zustand eine den Uranylsalzen ähnliche Fluoreszenz zeigt. Der Abkömmling des 3-Brom-naphtylamins-(2), in dem die lineare Anellierung blockiert ist, wurde aus der kalten konz. Schwefelsäure, selbst nach der Behandlung mit 90proz. Schwefelsäure bei 100°, unverändert

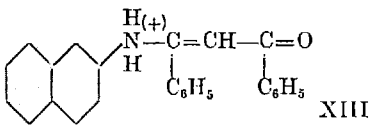
[13]) Schon das 2,4-Diphenyl-chinolin zeigt Fluoreszenz nach C. Beyer, B. 20, 1767 (1887).

[14]) Frl. Dr. F. Pruckner, KWI für Psychiatrie, München, sei auch an dieser Stelle für die Aufnahme der Absorptionsspektren bestens gedankt.

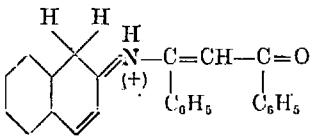
[15]) K. Elbs, J. Pr. Ch. (2)44, 467 (1891).

zurückgewonnen. Auffallend ist dabei, daß das Enamin, in org. Solventien blaßgelb löslich, in der Schwefelsäure eine orangerote Lösungsfarbe aufweist. Das Enamin ist also offensichtlich zur Salzbildung befähigt, mit der eine Erweiterung des chromophoren Systems verbunden sein muß[16]).

Wir nehmen an, daß eine solche *Salzbildung* für den anomalen Anellierungsverlauf verantwortlich ist. Für dieses Salz — es sei für das Enamin des β-Naphtylamins selbst formuliert — läßt sich neben der normalen Ammonium-struktur XIII eine solche voraussehen, bei der das Proton am Kohlenstoff gemäß XIV verankert ist. Diese Art der

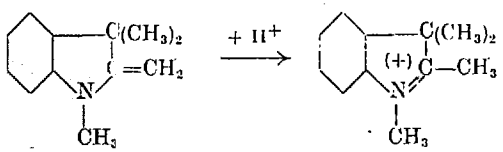


XIII



XIV

Salzbildung erinnert an das Verhalten der Methylenbasen von Heterocyclen[17]), etwa an das 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-indolin von E. Fischer, das ebenfalls unter Doppelbindungsverschiebung das Proton am Kohlenstoff aufnimmt:

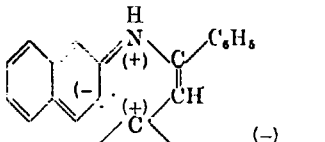


Die Besonderheit im vorliegenden Fall liegt in der Einbuße an aromatischer Resonanz; XIV leitet sich von der butadienoiden Anregungsform des Naphtalins ab, verfügt aber über ein durchgehend konjugiertes System, während in XIII Kern und Seitenkette durch den vierbindigen Stickstoff unterbrochen sind. Wenn dem Salz die Struktur XIV zukommt, ist leicht einzusehen, daß der angulare Ringschluß nicht mehr stattfinden kann. Eine Annäherung der polarisierten Carbonylgruppe der Seitenkette an die Position 1 kann hier keine weitere Polarisierung auslösen, da das für die Bildung des Übergangszustandes notwendige freie Elektronenpaar bereits durch das salzbildende Proton besetzt ist. *Die Blockierung der Position 1 durch Salzbildung macht also den angularen Ringschluß unmöglich.* Nähert sich dagegen die aufgerichtete Carbonylgruppe bei den innermolekularen Bewegungen der Stellung 3, dann findet durch wechselseitige Polarisation Übergang in die benzoide An-

[16]) Infolge einer technischen Schwierigkeit war die Absorptionsmessung noch nicht möglich.

[17]) Siehe M. Coenen, Ang. Ch. 61, 11 (1949).

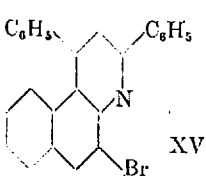
regungsstruktur XV statt, wobei das salzbildende Proton den Molekülverband verlassen muß. Eine Proton-Addition an das freie Elektronenpaar an C_3 kann nicht stattfinden, da es sich bei XV nicht um einen permanenten Zustand handelt. Das Elektronenpaar wird erst durch elektromeren Effekt an das C-Atom 3 herangezogen, wenn sich der Carbonyl-Kohlenstoff schon im richtigen Bindungsabstand befindet.



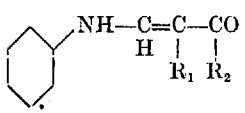
XV

Eine Tautomerie mit der „normalen" Salzform XIII sollte den viel weniger Energie benötigenden angularen Ringschluß zum Zug kommen lassen. Die Konsequenz einer Fixierung des Systems in XIV dürfte vermeidbar sein. Es erscheint möglich, daß sich im Solvatkomplex mit konz. Schwefelsäure, erst recht mit Fluorwasserstoff, Wasserstoffbrücken mit den beiden potentiell basischen Zentren (N und C-Atom 1)[17a]) ausbilden. In den verschiedenen möglichen Strukturen würden dann XIII und XIV als Teile eines mesomeren Systems auftreten. Für die untergeordnete Bildung des angularen Tricyclus X darf wohl das im Gleichgewicht mit dem Salz vorhandene freie Enamin verantwortlich gemacht werden; die Basicität eines solchen Vinylaryl-amin-Derivats ist sicher gering.

Ein experimenteller Beweis für die Blockierung der Stellung 1 durch Salzbildung läßt sich unschwer erbringen. Wenn es gelingt, ein H-freies Kondensationsmittel zu finden, das die Carbonylgruppe genügend zu polarisieren vermag, dann sollte der Ringschluß angular erfolgen. Unterwirft man das Enamin VIII (R=H) der Zinkchloridschmelze bei 200°, erhält man eine 60proz. Ausbeute am *angularen* Diphenylbenzo-chinolin X ohne nachweisbare Beimengung des linearen Isomeren. Das Enamin aus 3-Brom-2-naphtylamin schließt unter den gleichen Bedingungen glatt den Ring zu XVI. Diese Zinkchlorid-Cyclisierung ist so weitgehend „normal", daß sich sogar das Phänomen der Substituentenverdrängung dartun läßt. Ausgehend vom Enamin des 1-Bromnaphtylamins-(2) wird in der Chlorzinkschmelze unter Abstoßung des Broms der angulare Ringschluß zu X erzwungen.



XVI



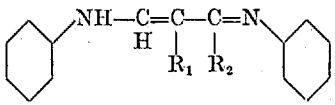
XVII

Schon V. A. Petrow[18]) cyclisierte die Anile von β-Diketonen bzw. Ketoaldehyden in Gegenwart von Zinkchlorid und Amin-chlorhydrat in alkoholischer Lösung.

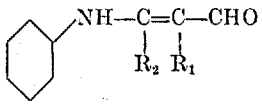
[17a]) Über die Beteiligung des Kohlenstoffs an Wasserstoffbrücken berichten G. F. Zellhoefer, M. J. Copley und C. S. Marvel, Am. Soc. 60, 1337 (1938) und spätere Arbeiten.

[18]) Soc. 1942, 693.

Bei der Verwendung von Ketoaldehyden der allgemeinen Formel R_2—CO—CHR_1—CHO wurden nur 2,3-, keine 3,4-Dialkyl-chinoline erhalten, obwohl die primäre Reaktion mit der Aminogruppe sicherlich am Aldehydcarbonyl stattfindet zu XVII. Petrow, später auch Johnson[8b]), der diese Methodik auf die Naphtylamin-reihe übertrug, rechneten mit der intermediären Bildung eines Dianils bzw. Enamin-Anils XVIII und anschließendem Ringschluß gegen den neu eingetretenen Arylaminrest hin. Dieser Verlauf ist unglaubhaft, weil a) eine Ketonanil-Bildung unter so milden Bedingungen analogielos ist, b) sich die beiden prototropen Formen von XVIII sofort miteinander ins Gleichgewicht setzen und zu einem Gemisch von 2,3- und 3,4-Dialkyl-chinolin führen sollten. Die äußerst leichte Verseifbarkeit der Enamine aus Dicarbonylverbindungen ohne Arylreste legt einen anderen Mechanis-



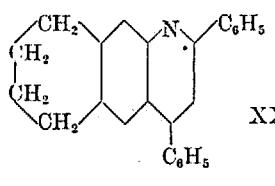
XVIII



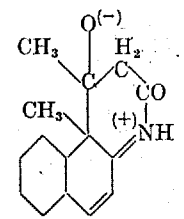
XIX

mus nahe: Das Enamin XVII setzt sich ins Gleichgewicht mit seinem Hydrolysenprodukt und dem Isomeren XIX. Diejenige Carbonylgruppe, die leichter mit der Aminogruppe in Reaktion tritt, wird auch die größere Neigung zur Orthokondensation mit dem Kern besitzen, m. a. W. die Aldehydgruppe in XIX genießt bei der milden Kondensation in alkoholischer Lösung den Vorzug.

Der verschiedenartige Verlauf des Combes-Ringschlusses in Abhängigkeit vom Kondensationsmittel muß auf mehrkernige aromatische Systeme beschränkt sein. Bei einfachen Benzolsystemen dürfte eine Salzstruktur gemäß XIV kaum möglich sein; mit einer Salzbildung, der Formel XIII entsprechend, ist kein Blockierungseffekt verbunden. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, daß das Enamin aus β-Aminotetralin und Dibenzoylmethan sowohl mit Zinkchlorid als auch mit konz. Schwefelsäure zum *gleichen* Tetramethylen-diphenyl-chinolin XX cyclisiert wird, dessen Konstitution durch Dehydrierung zu IX sichergestellt wurde. Diese bevorzugte lineare Angliederung steht im Einklang mit der allgemeinen Bevorzugung der p- gegenüber der o-Substitution[19]) und entspricht auch den Erfahrungen in der β-Amino-tetralin-Reihe[20]). Die Energieunterschiede der Übergangszustände für die angulare und lineare Anellierung sind für das β-Amino-tetralin sehr viel kleiner als im



XX



XXI

[19]) Deutung: W. A. Waters, Soc. 1948, 727.
[20]) J. v. Braun und H. Gruber, B. 55, 1740 (1922).

Falle des β-Naphtylamins. Es ergibt sich die auf den ersten Blick paradox anmutende Tatsache, daß nur eine Position, die beim Ringschluß einen besonders großen Vorzug genießen sollte, von der Sperrung durch Salzbildung betroffen wird.

Eingangs wurde schon erwähnt, daß die Knorrsche Carbostyril-Synthese im Gegensatz zur Combes-Anellierung in der β-Naphtylamin-Reihe stets normal verläuft. Die Ursache liegt darin, daß im Acetoacet-β-naphtalid (IV) die Basicität des Stickstoffs durch die Säureamid-Mesomerie so stark geschwächt ist, daß eine Salzbildung und damit verbundene Blockierung der Stellung 1 nicht stattfindet. Der Oxy-pyridinring wird daher quantitativ angular angegliedert. Bei Blockierung der Position 1 mit Methyl entsteht in kalter Schwefelsäure mit unverminderter Ausbeute das lineare Benzocarbostyril[1]). Die Methylblockierung in diesem Fall ist aber nicht mit der Protonblockierung beim Combes-Ringschluß in Parallele zu setzen. Im Salz XIV liegt das Kernkohlenstoffatom 1 schon vor der Erreichung des Übergangszustandes vierbindig vor. Das Methyl-blockierte Acetoacet-arylid ist sehr wohl zur reversiblen Bildung des Aktivierungskomplexes XXI befähigt; der zur Abstoßung des Methyls erforderliche Arbeitsaufwand verhindert aber die irreversible Aromatisierung.

Der Bayrischen Akademie der Wissenschaften spreche ich für ein Arbeitsstipendium meinen Dank aus. Herrn H. Geyer sei für die Ausführung der Analysen gedankt.

Versuchsteil

2-β-Naphtylamino-penten-2-on-4 (VI, R = CH_3)

Beim Erwärmen gleicher Gewichtsmengen β-Naphtylamin und Acetylaceton auf dem Wasserbad findet spontan Wasserabspaltung statt. Noch heiß wird mit 2 ccm Benzol und 8 ccm Petroläther versetzt, das beim Erkalten auskristallisierende Enamin abgesaugt. Schmp. 99°.

Oxydation mit Permanganat. 800 mg Enamin werden mit 25 ccm Aceton p. a. zum Sieden erhitzt, innerhalb 4 Stunden mit 2 g Kaliumpermanganat in kleinen Anteilen versetzt. Nach 4 Stunden wird Überschuß des Oxydationsmittels mit einigen Tropfen Methanol reduziert, vom Braunstein abgesaugt, mit Aceton ausgewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird bei 140—150°/10^{-4} mm übergetrieben, aus Methanol-Wasser kristallisiert. Fraktionierte Kristallisation aus wenig Benzol liefert 236 mg farblose Stäbchen vom Schmp. 132—133°, die mit einem aus β-Naphtylamin und Acetanhydrid bereiteten Präparat von Acet-β-naphtalid (Schmp. 133°) keine Depression geben.

Molgew. (nach Rast): Ber. 186 Gef. 191

Aus der benzolischen Mutterlauge kristallisieren auf Petrolätherzusatz 110 mg in Drusen vom Schmp. 89—94°; nach Umlösen aus Benzol-Petroläther in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Ausgangsmaterial identisch. Ausbeute an Acet-β-naphtalid: 42% d. Th.

Cyclisierungsversuche: 0,5 g Enamin werden 20 min in 8 ccm Paraffinöl auf 290° erhitzt. Die stark verfärbte Lösung wird nach dem Erkalten mit 4mal 5 ccm Methanol durchgeschüttelt, die Auszüge eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, warm mit 2n-Salzsäure ausgezogen. Beim Erkalten kristallisiert aus dem sauren Extrakt das Chlorhydrat des β-Naphtylamins in zarten Blättchen.

1 g Enamin wird in kleinen Anteilen in 6 ccm konz. Schwefelsäure, auf 0° vorgekühlt, eingerührt. Sobald Lösung erreicht ist, wird auf Eis gegossen und über das Sulfat nach der Literaturvorschrift[12]) aufgearbeitet. Ausbeute an 2,4-Dimethyl-6,7-benzochinolin (III): gegen 90% d. Th. (Kleine Menge des angularen Isomeren nicht abgetrennt.)

0,5 g Enamin werden 1 Stunde mit 5 ccm bei 220° entwässerter Phosphorsäure auf 70° erhitzt. Aufarbeitung mit Ammoniak-Chloroform liefert viel β-Naphtylamin. Die Destillation des nicht acetylierbaren Anteils der Mutterlauge gestattet die Isolierung einer kleinen Menge von III über das Sulfat.

2,4-Dimethyl-8-brom-6,7-benzo-chinolin (VII, R=Br)

Enamin. 1 g 1-Brom-naphtylamin-(2) werden mit 1,2 ccm Acetylaceton auf 100° erhitzt. Wasserabspaltung setzt erst nach Zusatz eines Tropfens Eisessig und eines Körnchens Chlorzink ein. Da das Enamin nicht spontan kristallisiert, wird Cyclisierung vorgenommen durch Eingießen in 5 ccm konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung. Nach Aufarbeitung mit Ammoniak-Chloroform aus Alkohol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 168—169°, unter Aufarbeitung der Mutterlauge 680 mg. Umlösen aus Alkohol erhöht den Schmelzpunkt nicht.

$C_{15}H_{12}NBr$ (286,03) Ber. C 62,93 H 4,22
Gef. » 63,21 » 4,03

Die nahezu farblose alkoholische Lösung wird auf Säurezusatz kräftig gelb. Die Lösung der Base zeigt intensiv blaue, die des Salzes schwach gelbe Fluoreszenz.

2,4,8-Trimethyl-6,7-benzo-chinolin (VII, R=CH_3)

2 g 1-Methyl-naphtylamin-(2) und 2 ccm Acetylaceton werden 40 min auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von 10 ccm Äther kristallisieren 1860 mg des Enamins in farblosen Blöckchen vom Schmp. 95° aus. 580 mg davon werden in 3 ccm konz. Schwefelsäure bei 0° gelöst, sofort auf Eis gegeben und wie üblich aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Alkohol 480 mg = 90% des farblosen Chinolinkörpers[8a]) vom Schmp. 127°. In Fluoreszenz und Salzfarbe dem Bromkörper entsprechend.

$C_{16}H_{15}N$ (221,13) Ber. C 86,83 H 6,84
Gef. » 86,71 » 7,04

2(3-Brom-2-naphtylamino)-penten-2-on-4

Das wie üblich aus 3-Brom-naphtylamin-(2) und Acetylaceton bereitete Enamin kristallisiert nach einigem Stehen aus Äther in Nadeln vom Schmp. 95°.

600 mg des Enamins lösen sich nahezu farblos in 3 ccm konz. Schwefelsäure bei 0—5°. Aufarbeitung liefert 310 mg farbloser Blättchen vom Schmp. 169—170°, aus den Mutterlaugen weitere 50 mg (166—168°). Nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 171°; keine Depression mit 3-Brom-naphtylamin-2, das so zu 83% als Hydrolysenprodukt gefaßt wird.

$C_{10}H_8NBr$ (221,99) Ber. C 54,05 H 3,63
Gef. » 53,81 » 3,46

Enamin aus Dibenzoylmethan und β-Naphtylamin (VIII, R=H)

10 g β-Naphtylamin und 17 g Dibenzoylmethan werden im Ölbad auf 130° erhitzt. Die Wasserabspaltung wird durch einen Tropfen alkoholischer Salzsäure in Gang gebracht, die Reaktion durch dreistündiges Erhitzen im offenen Kolben zu Ende geführt. Nach Abkühlen auf 60° nimmt man das dunkle Öl in 80 ccm siedendem Methanol auf. Nach kurzem Stehen bei 50° setzt die Kristallisation in derben gelben Kristallen ein, die noch warm abgesaugt werden: 16,95 g vom Schmp. 142—145°. Nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol gelbe Nadeln, die bei 146—147° schmelzen.

$C_{25}H_{19}NO$ (349,16) Ber. C 85,92 H 5,49 N 4,01
Gef. » 85,74 » 5,47 » 4,25

Das Enamin fluoresziert nicht, ist unlöslich in heißen verdünnten Säuren und Alkalien, wird beim Erhitzen in Paraffinöl auf 300° nicht verändert.

Permanganat-Oxydation. 500 mg Enamin werden mit 800 mg gepulvertem Kaliumpermanganat in 25 ccm stabilem Aceton unter Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Essigsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es wird abgesaugt, der Braunstein mehrfach mit heißem Aceton ausgezogen, die Acetonfiltrate gesammelt, eingeengt und mit Methanol versetzt. Der am schwersten lösliche Anteil sind 187 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 145—146°, mit dem Ausgangsmaterial identisch. Aus der Mutterlauge 130 mg farblose Stäbchen vom Schmp. 156—159° = Benz-β-naphtalid; aus ganz kleinem Volumen Methanol schließlich noch 64 mg glänzende Tafeln, die sich als K-benzoat erweisen. Das zu 59% (bezogen auf verbrauchtes Enamin) erhaltene Benz-β-naphtalid schmilzt nach Umlösen aus Methanol bei 159—160° und zeigt im Mischschmelzpunkt keine Depression.

$C_{17}H_{13}NO$ (247,11) Ber. C 82,55 H 5,30
Gef. » 82,43 » 5,42

Cyclisierung mit konz. Schwefelsäure

15 g gepulvertes Enamin werden in 90 ccm Säure bei 0° schnell eingetragen und ergeben beim Schütteln tiefrote Lösung. Nach kurzer Zeit beginnt die Kristallisation des orangeroten Sulfats, ein Erstarren der Lösung verursachend. Nach Digerieren mit 400 g Eis + Eiswasser wird das Sulfat abgesaugt, trocken gepreßt und mit 500 ccm Wasser + 80 ccm Chloroform geschüttelt. Der gewaschene und getrocknete Chloroformextrakt wird an Aluminiumoxyd vorgereinigt, auf kleines Volumen eingeengt, mit 100 ccm siedendem 96proz. Alkohol aufgenommen. Nach 2 Stunden Stehen bei 40° wird die reiche gelbe Kristallisation abgesaugt: 10,81 g vom Schmp. 144—145°. Wenn bei der Aufarbeitung stärkere Lichteinwirkung nicht vermieden wurde, bleibt beim Schmelzpunkt ein kleiner Teil des Materials ungeschmolzen; über die Photodimerisation siehe weiter unten. Handelt es sich hier um recht reinen linearen Körper IX, so stellen die aus der Mutterlauge isolierten 2,35 g vom Schmp. 118—129° eine Mischung mit dem angularen Isomeren dar. Durch mühsames Fraktionieren aus Aceton, Essigester und Methanol gelingt es, daraus 1,2 g des farblosen angularen Körpers X abzuscheiden, der ebenfalls mit Schmp. 143—145° anfällt. Die einfachste Trennungsmöglichkeit

bietet die Belichtung der Acetonlösung, bei der sich der lineare Körper als schwerlösliches Dimeres ausscheidet; Einengen der Mutterlauge liefert fast reines X. Ausbeute am linearen Tricyclus 82%, am angularen Isomeren 9% d. Th.

2,4-Diphenyl-6,7-benzo-chinolin (IX, R=H) Nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Alkohol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 146°. Enamin, angulares und lineares Isomeres haben gleichen Schmelzpunkt, geben aber Depressionen von 20 bis 30° miteinander. Das vorliegende lineare Isomere ist dimorph; die erstarrte Schmelze wird erst wieder bei 165° flüssig. Nach erneutem Umkristallisieren aus Alkohol wieder Schmelzpunkt 146°. Die alkoholische Lösung zeigt schon am Tageslicht eine außergewöhnlich starke hellblaue Fluoreszenz, die bei Säurezusatz in ein schwaches Gelb umschlägt. Chlorhydrat und Sulfat sind schwerlöslich, in 2n-Mineralsäure schon vollständig hydrolytisch gespalten.

$C_{25}H_{17}N$ (331,14) Ber. C 90,60 H 5,17 N 4,23
Gef. » 90,55 » 5,21 » 4,36

Molgew. (nach Rast) Gef. 328, 329.

2,4-Diphenyl-1-azanthrachinon (XI). 1,5 g Base werden in 30 ccm Eisessig gelöst und mit 1 g Chromsäure in 15 ccm Eisessig + 3 ccm Wasser versetzt, wobei sich das schwerlösliche orangerote Bichromat ausscheidet. Bei Siedetemperatur rasch Lösung unter Oxydation. Nach 10 min Kochen läßt man erkalten, saugt nach einstündigem Stehen bei 0° ab und trocknet bei 100°: 1,39 g sattgelbe Nadeln, die bei 250° schmelzen nach geringem Sintern gegen 225°. Das aus der Mutterlauge mit Wasser gefällte Material liefert aus wenig Eisessig noch 80 mg des gleichen Körpers. Nach mehrfachem Umlösen aus Eisessig oder aus viel Benzol Schmp. 250—251°.

$C_{25}H_{15}NO_2$ (361,13) Ber. C 83,07 H 4,19
Gef. » 83,03 » 4,31

2,4-Diphenyl-6,7-benzo-chinolin-x-sulfonsäure. 0,3 g Base werden mit 1,5 ccm konz. Schwefelsäure angerieben. Beim Erhitzen auf 80° geht das Sulfat dunkelrot in Lösung, die nach wenigen Minuten in der Farbstärke auf blaßorange zurückgeht. Nach 30 min gießt man in Wasser ein, wobei die Sulfosäure mikrokristallin ausfällt. Nach Trocknen i. V. über Schwefelsäure 375 mg. Farblos in Alkalien löslich. Zur Reinigung wird mit 96proz. Alkohol aus der Hülse extrahiert, dann noch einmal aus viel Alkohol umgelöst. Orangerote Nadeln mit Schmp. oberhalb 300°.

$C_{25}H_{16}NSO_3H \cdot H_2O$ (429,22) Ber. C 69,89 H 4,43
Gef. » 69,27 » 4,41

Addition von Chinon. Je 500 mg Base und p-Benzochinon werden in 8 ccm Benzol 6 Stunden gekocht. Nach Abdestillieren des Benzols wird in wenig Methanol aufgenommen. Die sich ausscheidende Kristallisation wird im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure von Chinon befreit, mit wenig heißem Aceton ausgezogen, aus wenig Benzol mehrfach umkristallisiert. Farblose, nicht fluoreszierende Kristalle, die bei 204—206° einen zähen Schaum ergeben (vermutlich Dissoziation); erst bei 240° klare Schmelze.

$C_{31}H_{21}NO_2$ (439,18) Ber. C 84,71 H 4,82
Gef. » 84,80 » 4,96

Photo-Dimerisation. 600 mg Base werden in 10 ccm Benzol gelöst und im Kolben unter Stickstoff einen Tag dem Sonnenlicht ausgesetzt. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge 370 mg Kristalle, die nach 2maligem Umlösen aus viel siedendem Benzol schneeweiß sind, schwache blaue Fluoreszenz zeigen und bei 273° eine hellgelbe fluoreszierende Schmelze ergeben. Am Schmelzpunkt findet quantitativ

Depolymerisation statt. Das bei der Destillation bei 280—300°/12 mm übergehende Material kristallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 146°. Aus Analogiegründen (Dianthracen) wird auf Dimeres geschlossen. Salze farblos.

$(C_{25}H_{17}N)_2$ (662,30) Ber. C 90,60 H 5,18 N 4,23
Gef. » 90,76 » 5,40 » 4,41

2,4-Diphenyl-5,6-benzo-chinolin (X)

Das angulare Isomere fällt bei der Schwefelsäure-Cyclisierung des Enamins nur zu 9% d. Th. an. Ergiebiger ist die *Chlorzinkschmelze.* 2 g frisch geschmolzenes und gepulvertes Zinkchlorid werden im 25 ccm-Erlenmeyer in ein auf 200° vorgeheiztes Metallbad gebracht. Beim portionsweisen Eintragen von 500 mg Enamin entsteht eine orangerote Schmelze, die im Laufe einer Stunde (200°) dunkelbraun wird. Nach Erkalten wird das Zinkchlorid mit Wasser ausgezogen, das Ringschlußprodukt in Chloroform gelöst. Die braune getrocknete Lösung wird an Al_2O_3 weitgehend entfärbt, eingeengt und mit Methanol versetzt. Es kristallisieren 280 mg blaßgelbe Tafeln vom Schmp. 143—145°. Umlösen aus Methanol führt zu farblosen, bei 146° schmelzenden, silberglänzenden Blättchen. Aufarbeitung der Mutterlauge ist nicht lohnend; die Fahndung nach kleinen Mengen des linearen Isomeren war vergeblich. Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 270° bei der Chlorzinkschmelze ändert die 59% d. Th. betragende Ausbeute nicht.

$C_{25}H_{17}N$ (331,14) Ber. C 90,60 H 5,17 N 4,23
Gef. » 90,62 » 5,05 » 4,55
Molgew. (nach Rast) Gef. 327, 332

Die alkoholische Lösung fluoresziert unter der Analysenlampe blauviolett. Sulfat und Chlorhydrat sind farblos, schwerlöslich, in wäßriger Lösung stark hydrolysiert.

4-Phenyl-1,2-benzo-5-aza-pyren (Xa)

Das 2,4-Diphenyl-5,6-benzo-chinolin (X) ist photostabil: Von 100 mg in 30 ccm Alkohol werden nach eintägiger Sonnenbelichtung 94 mg unverändert zurückerhalten. In saurer Lösung findet dagegen eine schnelle Photoreaktion statt; die saure alkoholische Lösung, etwa 0,01-proc. an X, fluoresziert nicht, erlangt aber schon am diffusen Tageslicht in wenigen Minuten eine starke hellblaue Fluoreszenz. Im Dunkeln gewinnt die Lösung auch nach mehreren Stunden diese Fähigkeit nicht.

150 mg X werden in 30 ccm Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Schwefelsäure gelöst und dem Sonnenlicht ausgesetzt. Die farblose Lösung ist schon nach wenigen Minuten kräftig gelb; nach 1 Stunde haben sich 170 mg zitronengelbe Nadeln ausgeschieden. Das Filtrat liefert bei weiterer Belichtung noch 24 mg des gleichen Stoffes. Das vorliegende Sulfat des Photodehydrierungsproduktes wird mit warmem Ammoniak zerlegt, die Base aus viel Chloroform-Alkohol umkristallisiert zu 136 mg farblosen, verfilzten Nadeln, die bei 220° schmelzen.

$C_{25}H_{15}N$ (329,13) Ber. C 91,15 H 4,59
» 91,23 » 4,44

2,4-Diphenyl-8-methyl-6,7-benzo-chinolin (IX, R=CH_3)

Enamin. Der Umsatz von 1-Methyl-naphtylamin-2 mit Dibenzoylmethan erfolgt bei 140° auf Zusatz von etwas Zinkchlorid hin. Kristallisation aus Alkohol liefert aus 2 g Amin 1,81 g Enamin in derben, gelben Kristallen vom Schmp. 163—164°.

Ringschluß erfolgt praktisch momentan beim Eintragen von 1 g feingepulvertem Anil in 3 ccm konz. Schwefelsäure bei 5°. Die blutrote Lösung wird mit Eis versetzt, mit Ammoniak-Chloroform aufgearbeitet. Nach Reinigung an Al_2O_3 wird eingedampft; auf Alkoholzusatz üppige gelbe Kristallisation, schon in der Hitze Erstarren der Lösung verursachend: 860 mg vom Schmp. 138—139°. Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol steigert Schmelzpunkt nicht mehr. Aus der Mutterlauge beim Einengen noch weitere 30 mg, die in der Wärme abgesaugt werden, da beim Erkalten Ölausscheidung. Ausbeute 96% d. Th. an leuchtend gelben Kristallen, die schon am Tageslicht gelbgrün fluoreszieren.

$C_{26}H_{19}N$ (345,16) Ber. C 90,39 H 5,54
Gef. » 90,44 » 5,34

Das *Photodimere* wird in farblosen Kristallen von blaßgrünem Oberflächenglanz erhalten, die nach Umlösen aus wenig Benzol bei 246—247° unter Dissoziation schmelzen. Hellblaue UV-Fluoreszenz.

Die *Zinkchlorid-Schmelze* des Enamins liefert blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 221—224°, die auch in starken Mineralsäuren unlöslich sind. Es handelt sich vielleicht um das Di-(1-methyl-naphtyl-2)-amin.

Enamin aus 1-Brom-naphtylamin-2 und Dibenzoyl-methan

Darstellung wie oben. In 55proz. Ausbeute werden nach Umlösen aus Chloroform-Alkohol gelbe Tafeln vom Schmp. 174° erhalten.

Das Enamin löst sich mit dunkelroter Farbe in konz. Schwefelsäure, aus der es mit viel Wasser wieder unverändert ausfällt. Nach eintägigem Stehen in konz. Schwefelsäure wird neben viel Ausgangsmaterial eine kleine Menge braungelber Kristalle erhalten, die nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Alkohol bei 199—204° schmelzen. Die gelbe Salzfarbe deutet auf das lineare Benzochinolin hin; auf Grund der Analyse ist das Material nicht einheitlich.

Für $C_{25}H_{16}NBr$ Ber. C 73,16 H 3,93 N 3,42
Gef. » 77,41 » 3,93 » 3,73

Zinkchlorid-Schmelze. 0,50 g Enamin werden bei 200° mit 4 g frisch entwässertem Zinkchlorid verrieben und innerhalb einer Stunde unter gelegentlichem Umrühren der Schmelze auf 300° erhitzt. Nach 30 min bei 300—310° läßt man erkalten, laugt das Zinksalz mit heißem Wasser aus. Das schwarze harzige Reaktionsprodukt wird aus der wäßrigen Suspension in Chloroform geschüttelt, wobei durch mildes Absaugen von unlöslichen Schmieren abgetrennt wird. Der Chloroformextrakt wird getrocknet, an Al_2O_3 weitgehend entfärbt, zur Trockne gebracht, im Hochvakuum destilliert. Das bei 170—220°/0,001 übergetriebene gelbrote Öl kristallisiert aus Alkohol in grüngelben Nadeln vom Schmp. 139—142°, die nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Alkohol farblos sind, bei 146° schmelzen und mit X keine Depression geben. Ausbeute 96 mg.

$C_{25}H_{17}N$ (331,15) Ber. C 90,60 H 5,18 N 4,23
Gef. » 90,03 » 5,29 » 4,36

Aus einer Chlorzinkschmelze, die bis 270° erhitzt wurde, werden 32% des sehr resistenten Brom-enamins zurückgewonnen.

2,4-Diphenyl-8-brom-5,6-benzo-chinolin (XVI)

Enamin. 1 g 3-Brom-naphtylamin-2 setzt sich beim Erhitzen mit 1,7 g Dibenzoylmethan auf 130° nur recht langsam um; es bedarf mehrfachen Zusatzes von etwas Eisessig. Nach Erkalten wird in 10 ccm siedendem Alkohol gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich Öl aus, das nach Stehen über Nacht durchkristallisiert. Zur Lösung des überschüssigen Diketons wird auf 60° erwärmt, das gelbe Enamin abgesaugt, mit warmem Alkohol ausgewaschen. Schmp. 131°. Analysiert wird ein mehrfach aus Alkohol umgelöstes Präparat.

$C_{25}H_{18}NOBr$ (428,07) Ber. C 70,08 H 4,24 M 428
Gef. » 69,91 » 4,18 » 425

Zinkchlorid-Schmelze. 280 mg Enamin werden in 1,5 g frisch entwässertes Zinkchlorid bei 200° eingetragen und 30 min auf 240° erhitzt. Aufarbeitung ergibt 100 mg blaßgelbe Nadeln, die nach häufigem Umkristallisieren aus Alkohol farblos sind und bei 152—153° schmelzen. Schwach violette Fluoreszenz.

$C_{25}H_{16}NBr$ (410,06) Ber. C 73,16 H 3,93
Gef. » 74,01 » 4,14

2,4-Diphenyl-6,7-tetramethylen-chinolin (XX)

Enamin. 2 g frisch destilliertes β-Amino-tetralin (140—141°/11) und 4 g Dibenzoylmethan werden wie oben zur Reaktion gebracht, die nach 7 Stunden beendet ist. Die Schmelze wird mit 25 ccm Äthanol aufgekocht, in der Wärme stehengelassen, bis Kristallisation einsetzt. Heiß absaugen, mit warmem Alkohol waschen: 2,45 g derbe gelbe Spieße vom Schmp. 135°.

Ringschluß. 1 g Enamin läßt man mit 5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stunden bei 5° stehen. Beim Gießen auf Eis scheidet sich ein farbloses Sulfat aus, das mit Ammoniak-Chloroform zerlegt wird. Aus Methanol unter Aufarbeitung der Mutterlauge 875 mg blaßgelbe Drusen, die bei 126—128° schmelzen. Nach Umkristallisieren aus viel Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 129°. Ausb. 92% d. Th.

$C_{25}H_{21}N$ (335,18) Ber. C 89,51 H 6,31 M 335
Gef. » 89,40 » 6,27 » 318, 330

Mäßig starke blaue Fluoreszenz im UV-Licht; farblose Salze. Bei der Zinkchlorid-Schmelze (240°) werden aus 400 mg Enamin 155 mg des gleichen Körpers erhalten. Der nichtkristallisierende Anteil der Mutterlauge wurde eigens mit Pt-Kohle dehydriert, wobei aber keine Spur des angularen Tricyclus X faßbar war.

Dehydrierung. 500 mg der Tetrahydrobase werden mit 600 mg 20proz. Platinkohle gemischt und in einer kleinen Retorte im Metallbad auf 320—340° erhitzt. Innerhalb 4 Stunden werden 42 ccm Wasserstoff abgespalten. Ausziehen mit Chloroform, Entfärbung an Al_2O_3; aus Alkohol 235 mg gelbe Kristalldrusen vom Schmp. 136—139°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol ist der Schmp. auf 143—144° gestiegen. Die Mischung mit IX (R=H) schmilzt bei 143—146°.

2-Methyl-4-phenyl-6,7-benzo-chinolin

Enamin. 1 g β-Naphtylamin und 1,6 g Benzoylaceton werden im Ölbad auf 130° erhitzt im offenen Gefäß. Die Schmelze erstarrt innerhalb einer Stunde zum Kristallkuchen, der zur Reinigung mehrfach mit Alkohol ausgekocht wird. 1,94 g hellgelber Kristalle vom Schmp. 152—153° = 96% d. Th.

Ringschluß in konz. Schwefelsäure und Aufarbeitung wie üblich. Das Reaktionsprodukt aus 800 mg Enamin wird i. V. destilliert bei 260°/12 mm, wobei 675 mg eines gelben, langsam durchkristallisierenden Öls übergehen. In Alkoholen und Benzol sehr leicht löslich. Aus Petroläther 580 mg blaßgelbe, sandige Kristalle, die bei 109—110° schmelzen; aus der Mutterlauge weitere 45 mg weniger reinen Materials. Mehrfaches Umlösen aus Petroläther steigert Schmp. auf 110°, ohne daß die blaßgelbe Farbe verschwindet.

$C_{20}H_{15}N$ (269,13) Ber. C 89,18 H 5,62
Gef. » 89,39 » 5,74

Was die Verteilung des Methyl- und Phenyl-restes auf die Positionen 2 und 4 anbelangt, so konnte C. Beyer[13]) nachweisen, daß das Enamin aus Benzoylaceton und Anilin den Ring zum 4-Phenyl-chinaldin schließt.

2,8-Dimethyl-4-phenyl-6,7-benzochinolin

Das Enamin aus Benzoylaceton und 1-Methyl-naphtylamin-2 wird schon bei 100° unter Essigsäure-Katalyse in über 90proz. Ausbeute gebildet. Aus Alkohol blaßgelbe Prismen vom Schmp. 158°. Die orangerote Lösung in konz. Schwefelsäure ergibt bei der üblichen Aufarbeitung 70% an farblosen Prismen, die aus Alkohol umgelöst werden und eine hellgrüngelbe Schmelze bei 105—106° ergeben. Intensive blaugrüne Fluoreszenz im UV-Licht. Gelbe Salze.

$C_{21}H_{17}N$ (283,15) Ber. C 89,00 H 6,05 M 283
Gef. » 89,25 » 5,98 » 281, 284

Enamin aus 3-Brom-naphtylamin-2 und Benzoylaceton

Kondensation bei 130°. Aus 0,95 g Amin 1,35 g hellgelbe Kristalle, die bei 133—134° schmelzen.

Der Ringschlußversuch mit konz. Schwefelsäure führt zu einem Gemisch von unverändertem Enamin und 3-Brom-2-naphtylamin als Hydrolysenprodukt.

Umwandlung von Brenztraubensäure in α,α'-Diketoadipinsäure

Von *Richard Kuhn* und *Karl Dury*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingegangen am 11. April 1949)

Bei Durchströmungsversuchen von Kaninchenmuskulatur mit Brenztraubensäure hatten E. Toenniessen und E. Brinkmann[1]) geringe Mengen Bernsteinsäure und Ameisensäure erhalten. Sie zogen eine Dehydrierung von 2 Molen Brenztraubensäure zur α,α'-Diketoadipin-

[1]) H. S. 187, 137 (1930).

säure in Betracht, aus der hydrolytisch 1 Mol Bernsteinsäure und 2 Mole Ameisensäure hervorgehen könnten:

$$2\,H_3C{-}CO{-}COOH \xrightarrow{-2\,H} \begin{matrix} CH_2{-}CO{-}COOH \\ | \\ CH_2{-}CO{-}COOH \end{matrix} \xrightarrow{2\,H_2O} \begin{matrix} CH_2{-}COOH \\ | \\ CH_2{-}COOH \end{matrix} + 2\,HCOOH$$

Genauer bekannt wurde die α,α'-Diketoadipinsäure erst durch eine im Laboratorium H. Wielands ausgeführte Arbeit von F. Wille[2]). Es gelang ihm, diese Substanz sowohl in der Ketoform kristallisiert zu erhalten, die keinerlei Reduktionswirkung zeigt und über 100° CO_2 abspaltet, als auch in der Enolform, die bei 226—227° schmilzt und Silbernitrat sowie Jod und Methylenblau reduziert. F. Wille konnte auch den Dimethylester in 2 Formen gewinnen, nämlich den α,α'-Diketo-adipinsäure-dimethylester vom Schmp. 98—100° und den α,α'-Dioxy-muconsäure-dimethylester vom Schmp. 169—170°. In biologischen Versuchen stellte er fest, daß die Diketo-adipinsäure von tierischen Geweben und von Hefe umgesetzt wird.

Die für seine Versuche benötigte α,α'-Diketo-adipinsäure gewann F. Wille durch Übertragung des Verfahrens von R. Criegee[3]) auf Cyclobuten-1,2-dicarbonsäure-dimethylester, d. h. durch Umsetzung dieses Esters mit Wasserstoffperoxyd und etwas Osmiumtetroxyd. Nachdem der von der Adipinsäure ausgehende Weg zum Cyclobuten-1,2-dicarbonsäureester, den R. C. Fuson und Tsi Yu Kao[4]) sowie W. H. Perkin jun.[5]) gebahnt haben und den auch F. Wille befolgt hat, nicht weniger als 7 Reaktions-stufen erfordert, möchten wir über einen viel kürzeren Weg, der von der Brenztraubensäure zur α,α'-Diketo-adipinsäure führt, berichten.

Brenztraubensäure-äthylester wird in Tetrachlorkohlenstoff unter starker Belichtung bromiert. Den erhaltenen Brombrenztraubensäure-ester (~ 95% d. Th.) setzt man mit geraspeltem Zink in Aceton oder Essigester um:

$$2\,Br\cdot CH_2\cdot CO\cdot COOR \xrightarrow{Zn} \begin{matrix} CH_2{-}CO{-}COOR \\ | \\ CH_2{-}CO{-}COOR \end{matrix} \quad \text{bzw.} \quad \begin{matrix} CH{=}C(OH){-}COOR \\ | \\ CH{=}C(OH){-}COOR \end{matrix}$$

Man gewinnt so den α,α'-Dioxy-muconsäure-diäthylester in farblosen Blättchen vom Schmp. 159—160° (10—15% d. Th.). Geht man vom Methylester der Brenztraubensäure aus, so erhält man in ent-

[2]) A. **538**, 237 (1939). Frühere Veröffentlichungen: E. E. Blaise und H. Gault, C. r. **147**, 198 (1908); C. r. **148**, 176 (1909). H. Sutter, A. **499**, 47 (1932). K. Bernhauer und A. Iglauer, Bio. Z. **249**, 211 (1932). G. A. R. Kon und B. L. Nandi, Soc. **1932**, 2958. Soc. **1933**, 1632. W. N. Haworth, E. L. Hirst und J. K. N. Jones, Soc. **1938**, 710.

[3]) A. **522**, 75 (1936).

[4]) Am. Soc. **51**, 1536 (1929).

[5]) Soc. **65**, 950 (1894).

sprechender Weise den bereits bekannten α,α'-Dioxy-muconsäure-dimethylester vom Schmp. 170—172°. Die Verseifung zur Dicarbonsäure kann nach den Angaben von F. Wille durchgeführt werden.

In Benzol, Toluol, Alkohol, Äther, Anisol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylacetat, Methyl- und Äthylformiat wurde kein kristallisierter Dioxymuconsäureester erhalten, wobei jeweils mit Zink bis zum Sieden erhitzt wurde. Das Zink ließ sich nicht durch molekulares Silber, Magnesium, Cadmium oder Dewarda-Legierung ersetzen.

Beschreibung der Versuche

1. Brenztraubensäure-äthylester. 200 g Brenztraubensäure (frisch i. V. destilliert) werden mit 500 ccm abs. Alkohol (99,5%) und 300 ccm Benzol 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man destilliert das ternäre Gemisch Wasser/Alkohol/Benzol über eine 75 cm lange, mit Raschig-Ringen gefüllte Kolonne ab und entzieht diesem Gemisch in einem besonderen Aufsatz mit geglühter Pottasche das Wasser, während Alkohol und Benzol laufend in den Siedekolben zurückgehen. Anschließend destilliert man den größten Teil des überschüssigen Alkohols und Benzols am Kopfe der Kolonne ab. Man gewinnt nach zweimaliger fraktionierter Destillation des Restes 140 g Brenztraubensäure-äthylester (51—54°/9 mm, 53% d. Th.) neben einem geringen Vor- und einem Nachlauf (45—65°/9 mm, 30 g), aus dem durch wiederholte Destillation noch etwas reiner Ester zu gewinnen ist. Im Fraktionierkolben bleibt ein beim Erkalten teilweise kristallisierender Rückstand von charakteristischem Geruch.

2. Brombrenztraubensäure-äthylester[6]. In einen 1-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter bringt man 110 g Brenztraubensäure-äthylester und verdünnt mit 500 cm³ Tetrachlorkohlenstoff, der über geglühter Pottasche gestanden hat. Man läßt nun 160 g Brom in 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff langsam eintropfen, erwärmt dabei auf 50—60° und belichtet intensiv mit einer 500-Watt-Lampe. Sobald die Bromaufnahme beginnt, leitet man einen Luftstrom, der sorgfältig getrocknet sein muß, durch die Apparatur, um den Bromwasserstoff zu entfernen. Nach etwa 2 Std. ist die Bromierung beendet; man leitet noch 30 Min. Luft durch, dampft dann bei etwa 60 mm den größten Teil des Tetrachlorkohlenstoffs ab und fraktioniert: 1. Destillation: 17 g von 60 bis 100°/17 mm, 190 g von 100 bis 115° (9 mm), etwa 10 g brauner Rückstand. 2. Destillation: 180 g von 98 bis 105° (9mm).

$C_5H_7O_3Br$ (195) Ber. C 30,79 H 3,62 Br 40,97
Gef. » 30,37 » 3,69 » 40,48

3. α,α'-Dioxymuconsäure-diäthylester. 20 g Brombrenztraubensäure-äthylester läßt man rasch zu 3 g gekörntem Zink in 100 ccm siedendem Aceton zulaufen. Während des Zulaufens entfernt man die Heizquelle. Anschließend erhitzt man noch bis zu 45 Min. unter Rückfluß. Ein Teil des Zinks bleibt stets ungelöst. Dann gießt man die mit Eis gekühlte Mischung in 50 ccm eiskalte 2n-Schwefelsäure. Beim Ausäthern scheidet sich ein Teil des Dioxymuconsäure-esters, der in Äther nicht löslich ist, als Zwischenschicht aus, die abfiltriert wird. Nach dem Trocknen des Äthers mit Magnesiumsulfat und Abdampfen erhält man eine weitere Menge. Man kristallisiert das Produkt anschließend aus der eben nötigen Menge Methyläthylketon/Toluol 1 : 1, Ausbeute 1 g halogenfreie, farb-

[6]) Vgl. M. Steude, A. 261, 25 (1891); Ch. F. Ward, Soc. 1923, 2207.

lose Blättchen oder Nädelchen vom Schmp. 159—160° (unkorr.). Aus der Mutterlauge lassen sich noch 200—300 mg gewinnen.

In Äthylacetat gewinnt man auf dieselbe Art aus 2 g Brombrenztraubensäure-ester rund 200 mg Dioxymuconsäure-ester (17% d. Th.).

$C_{10}H_{14}O_6$ (230) Ber. C 52,16 H 6,13 Molgewicht 195
Gef. » 52,12 » 6,07

2'. Brombrenztraubensäure-methylester. 20 g Brenztraubensäure-methylester[7]) in 100 ccm trocknem, phosgenfreiem Tetrachlorkohlenstoff versetzt man nach und nach mit 30 g Brom in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff. Die Bromierung dauert bei Zimmertemperatur und intensiver Belichtung 12—20 Std. Lösungsmittel und Bromwasserstoff werden in der Hauptsache bei einem Vakuum von 60 mm entfernt. Anschließende Destillation bei 10 mm/103—107° liefert 20 g Brombrenztraubensäure-methylester (56% d. Th.) als gelbgrünstichige, schwach riechende, sehr leicht verseifbare Flüssigkeit, die sich an der freien Atmosphäre nicht unbegrenzt hält.

3'. α,α'-Dioxymuconsäure-dimethylester. Zu 3 g Zinkum raspatum in 100 ccm siedendem Aceton läßt man rasch 18 g Brombrenztraubensäure-methylester in 20 ccm Aceton zutropfen. Die Heizquelle kann während des Zulaufens entfernt werden. Nach 5 Min. Kochen wurde in eiskalte 2n-Schwefelsäure eingetragen und 5mal mit je 20 ccm Äther ausgezogen. Nach dem Abfiltrieren eines Teils des rohen α,α'-Dioxymuconsäure-dimethylesters, der die Zwischenschicht bildet, wird die ätherische Lösung getrocknet und abgedampft und so noch ein Teil gewonnen. Aus Aceton/Dioxan 1 : 1 erhielten wir 120 mg farblose Nädelchen vom Schmp. 170—172° (unkorr.).

$C_8H_{10}O_6$ (202) Ber. C 47,53 H 4,95
Gef. » 47,78 » 4,89

Die Substanz zeigte die von F. Wille l. c. beschriebenen charakteristischen Eigenschaften.

Über Naphtho-triazoliumsalze als Reduktionsindikatoren und über ein Reagens auf Kobalt

Von *Richard Kuhn* und *Erich Ludolphy*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie)

Mit 1 Figur im Text

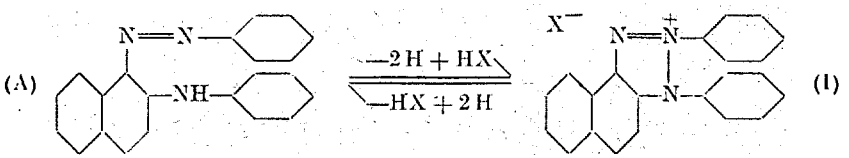
(Eingegangen am 16. Mai 1949)

Das durch Kupplung von N-Phenyl-β-naphthylamin mit diazotiertem Anilin erhältliche 1-Benzolazo-2-phenylamino-naphthalin (A) läßt sich, wie 1887 von Th. Zincke und A. Th. Lawson[1]) festgestellt wurde,

[7]) K. W. F. Kohlrausch und A. Pongratz, B. 67, 985 (1934), Sdp. 136,8—138. Zur besseren Ausbeute führt die Vorschrift von A. Weissberger und C. J. Kibler, Org. Synth. 24, 72 (1944). Siehe auch R. O. Clienton und S. C. Laskowski, Am. Soc. 70, 3135 (1948).

[1]) Ber. 20, 1178 (1887).

durch Chromsäure zu einem Salz der 1,2-Diphenyl-[1′,2′:4,5-naphtho-triazolium]base (I) dehydrieren:



Aus den farblosen, wasserlöslichen Naphtho-triazoliumsalzen konnte damals[2]) durch Reduktion mit Zinkstaub oder mit Natriumamalgam in wäßriger Lösung der rote, in Wasser unlösliche Azokörper zurückgewonnen werden. Wir haben gefunden, daß diese Reduktion — ähnlich der 1941 von R. Kuhn und D. Jerchel[3]) beschriebenen Reduktion von Tetrazoliumsalzen zu Formazanen durch Bakterien, gärende Hefe und keimende Samen — auch durch zahlreiche lebende Zellen und Gewebe bzw. durch reduzierende Fermentsysteme, die sich in diesen finden, bewirkt wird[4, 5]). Auch die Naphtho-triazoliumsalze stellen biologisch brauchbare Reduktions-indikatoren dar.

Die Größe des optischen Effektes, der dem Übergang A⇌I entspricht, ist aus den Absorptionskurven in Fig. 1 ersichtlich:

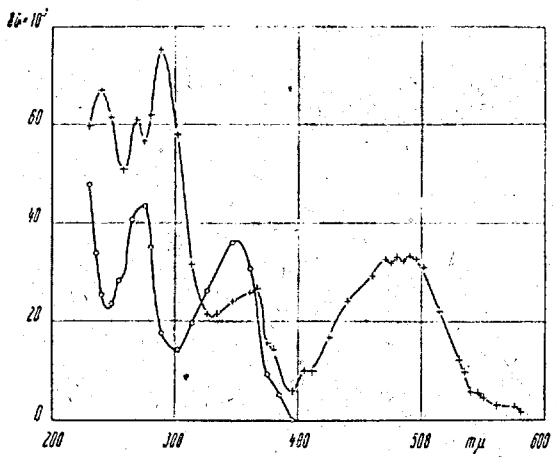
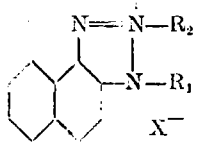


Fig. 1.
o—o 1,2-Diphenyl-[naphtho-1′,2′: 4,5-triazolium-chlorid] in Alkohol
+—+ 1-Benzolazo-N-phenyl-β-naphthylamin in Alkohol

[2]) Th. Zincke, Ber. 23, 1323 (1890).
[3]) Ber. 74, 949 (1941).
[4]) Vorgetragen von R. Kuhn im Kolloquium des Kaiser-Wilhelm-Instituts für medizinische Forschung Heidelberg, 22. Nov. 1948.
[5]) Diplomarbeit E. Ludolphy, Universität Heidelberg (20. Nov. 1947).

Allerdings ist das am längsten bekannte 1,2-Diphenyl-naphthotriazolium-chlorid (I) als Reduktions-indikator in manchen Fällen sehr wenig geeignet, da es z. B. auf *Tuberkelbazillen* bereits in einer Verdünnung von 1 : 1000 eine so stark wachstumshemmende Wirkung ausübt, daß sie sich überhaupt nicht anfärben. Durch Einführung von Substituenten ließ sich diese Schwierigkeit überwinden. Hierbei kommt es nicht nur auf die Natur, sondern auch auf die Stellung der Substituenten wesentlich an. Eine Übersicht der bereits bekannten bzw. von uns dargestellten Naphthotriazoliumsalze sei vorausgeschickt:



Übersicht über
1,2-Diaryl-[naphtho-1′,2′:4,5-triazoliumsalze]

Nr.	R_1	R_2	Formel	Zersp.	Lit.
I	Phenyl	Phenyl	$C_{22}H_{16}N_3 \cdot Cl$ [a]	306°	6, 7, 8)
II	Phenyl	p-Tolyl	$C_{23}H_{18}N_3 \cdot NO_3$ [b]	284—85°	10)
III	p-Tolyl	Phenyl	$C_{23}H_{18}N_3 \cdot NO_3$ [c]	> 320°	10)
IV	p-Diphenylyl	Phenyl	$C_{28}H_{20}N_3 \cdot Cl$	305°	6)
V	α-Naphthyl	Phenyl	$C_{26}H_{18}N_3 \cdot NO_3$ [d]	245—50°	10)
VI	Phenyl	α-Naphthyl	$C_{26}H_{18}N_3 \cdot NO_3$ [e]	> 320°	10)
VII	Phenyl	β-Naphthyl	$C_{26}H_{18}N_3 \cdot NO_3$	> 320°	10)
VIII	Phenyl	p-Jodphenyl	$C_{22}H_{15}N_3J \cdot Cl$	298°	6)
IX	Phenyl	o-Oxyphenyl	$C_{22}H_{16}N_3O \cdot Cl$	294°	6)
X	Phenyl	o-Methoxyphenyl	$C_{23}H_{18}N_3O \cdot Cl$	241°	6)
XI	Phenyl	o-Carboxyphenyl	$C_{23}H_{16}N_3O_2 \cdot Cl$ [f]	290°	6, 9)
XII	Phenyl	m-Carboxyphenyl	$C_{23}H_{16}N_3O_2 \cdot Cl$ [g]	—	9)
XIII	Phenyl	p-Carboxyphenyl	$C_{23}H_{16}N_3O_2 \cdot Cl$ [h]	324°	6, 9)
XIV	Phenyl	p-Phenylen	$C_{44}H_{30}N_6 \cdot Cl_2$	—	6)

a) Sulfat, Dichromat, Nitrat und Pikrat. b) $Cl + HgCl_2$, $Cl + SnCl_2$, $Cl + PtCl_4/2$ und Pikrat. c) $Cl + PtCl_4/2$ und Pikrat. d) $Cl + PtCl_4/2$ und Pikrat. e) Pikrat Schmp. 214°. f) Das Betain krystallisiert mit $2H_2O$. g) Das Betain krystallisiert mit $3H_2O$. h) Das Betain krystallisiert mit $3H_2O$.

Von den beiden isomeren *Carbonsäuren*, die, ausgehend von diazotierter p- bzw. o-Aminobenzoesäure, erhalten wurden, d. h. von den Triazoliumsalzen der Formeln XI und XIII, wurden bei einer Konzentration von

[6]) Diese Abhandlung.
[7]) Th. Zincke und A. Th. Lawson, Ber. 20, 1168 (1887).
[8]) Th. Zincke und A. Th. Lawson, Ber. 28, 328 (1895).
[9]) J. W. Marshall, Ber. 28, 333 (1895).
[10]) P. Matthes, Ber. 23, 1325 (1890).

1 mg auf 1 ccm Nährboden nach Hohn Tuberkelbazillen nicht merklich gehemmt. Das Wachstum vollzog sich wie in den Kontrollröhrchen ohne Indikatorzusatz. Während jedoch die Bazillen bei Zusatz der p-Carbonsäure (Triazoliumsalz XIII) tiefrote Farbe annahmen, färbten sie sich bei Zusatz der o-Carbonsäure (Triazoliumsalz XI) nur ganz blaß rosa an. Dieser Befund erinnert daran, daß nach D. Jerchel und W. Möhle[11]) in der Reihe der Tetrazoliumsalze, bei denen die Einführung verschiedener Substituenten (darunter p-ständiger Carboxylgruppen) auf das Reduktionspotential nahezu ohne Einfluß war, durch o-ständige Carboxylgruppen das Reduktionspotential wesentlich, nämlich um 130—150 Millivolt, erniedrigt wurde. Es ist somit naheliegend zu schließen, daß im Falle der Tuberkelbazillen das Triazoliumsalz mit p-ständiger Carboxylgruppe (XIII) hinsichtlich des Potentials *über*, das mit o-ständiger Carboxylgruppe (XI) dagegen *unter* dem Reduktionspotential dieser Bazillen liegt, wofern nicht unerwartete Unterschiede der Permeabilität für die isomeren Indikatoren im Spiele sind.

Ähnlich wie COOH in o-Stellung wirkt sich eine *o-ständige OH-Gruppe* aus. Das Naphthotriazoliumsalz IX wurde durch Spaltung des entsprechenden Methyläthers (X) mit konzentrierter Salzsäure bei 160° erhalten. Es wird von verschiedenen biologischen Objekten, die 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid gut reduzieren, nicht zum zugehörigen Azofarbstoff hydriert, so daß es als Indikator für besonders negative Reduktions-potentiale in Betracht zu ziehen ist. In Versuchen mit keimenden *Kressesamen* färbte das Oxy-triazoliumsalz IX *nur* die äußersten Wurzelspitzen rot an, während in Parallelversuchen mit 2,3,5-Triphenyltetrazolium-chlorid die äußersten Spitzen farblos blieben (Weiterhydrierung von gebildetem Triphenylformazan?) und die Wurzeln sowie die Sprosse und Blättchen rote Farbe annahmen. Präparativ gelingt die Reduktion des o-Oxytriazoliumchlorids IX glatt mit Natriumdithionit.

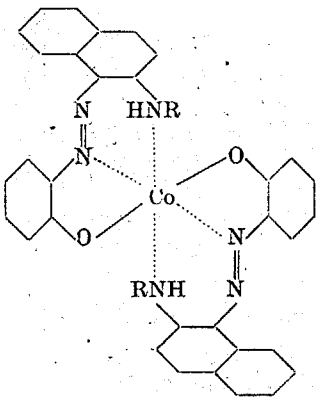
Der so gewonnene o-Oxyazokörper stellt ein recht spezifisches Reagens auf *Kobalt* dar. Beim Versetzen der alkoholischen Lösung mit Kobalt-(2)-acetat erhält man eine tief indigblaue Lösung, aus der die Metallkomplexverbindung bei genügender Konzentration in blauschwarzen Krystallen ausfällt. An der Blaufärbung kann man noch 0,1—0,5 γ Kobalt in 1 Tropfen Lösung erkennen.

Mit Nickel-(2)-acetat erhält man eine schwach kirschrote, mit Kupfer-(2)-acetat eine schwach weinrote Lösung; Eisen-(2)-sulfat, Mangan-(2)-sulfat, Hg-(2)-acetat, Zinksulfat, Uranylacetat u. a. gaben keine vergleichbaren Färbungen; Eisen-(2)-sulfat, Zinksulfat u. a. behindern bzw. verhindern jedoch die Bildung des blauen Co-Komplexes. Die Co-Kom-

[11]) Ber. 77, 591 (1944).

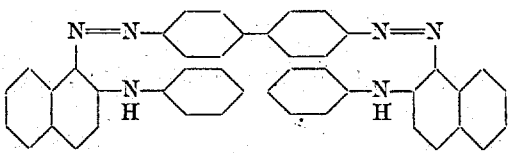
plex-Verbindung ist sehr beständig gegen heiße konzentrierte Natronlauge; durch heiße konzentrierte Salzsäure erleidet sie Zersetzung.

Die blaue Lösung in Aceton zeigt am Gittermeßspektroskop nach Loewe-Schumm eine Absorptionsbande bei 619 mμ. Rote topographische Färbungen, die man durch Anwendung des Oxytriazoliumsalzes IX an Reduktionsorten erhält, können durch anschließende Behandlung mit alkoholisch-wäßriger Kobalt-(2)-salzlösung in tiefblaue Färbungen von großer Haltbarkeit verwandelt werden.

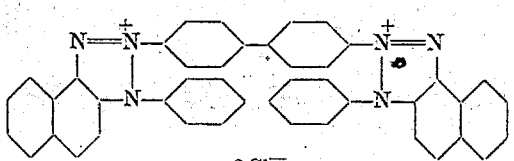


Besonders schöne Anfärbungen von Tuberkelbazillen, nämlich tief violette, erhält man mit dem *doppelten Triazoliumsalz* XIV, das wir aus 1 Mol tetrazotiertem Benzidin und 2 Molen N-Phenyl-β-naphthylamin und anschließende Dehydrierung des Bisazokörpers (XV) mit Hilfe von Isoamylnitrit + HCl erhalten haben.

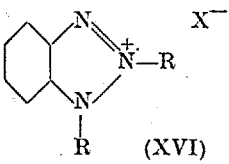
(XV)



(XIV)



Bei einer Verdünnung von 1 : 1000 war keine merkliche Wachstumshemmung der Tuberkelbazillen durch XIV festzustellen. Die tief violette Farbe der Kolonien hob sich vom Nährboden nach Hohn erheblich kontrastreicher ab als die mit 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid und anderen Tetrazoliumsalzen in Parallelversuchen erzielten Rotfärbungen.



(XVI)

Im Gegensatz zu den 1,2-disubstituierten Naphtho-triazoliumsalzen stellen die 1,3-disubstituierten Naphtho-triazoliumsalze, deren erste Vertreter gleichfalls durch Th. Zincke[12]) bekanntgeworden sind, keine Reduktionsindikatoren dar; sie können — schon formell nicht — zu Azokörpern reduziert

[12]) Th. Zincke und C. Campbell, A. 255, 345 (1889).

werden. Ferner sei darauf hingewiesen, daß 1,2-disubstituierte *Benzo*triazoliumsalze vom Typ XVI, unter denen interessante Reduktionsindikatoren vermutet werden dürfen, noch unbekannt zu sein scheinen.

Beschreibung der Versuche

1,2-Diphenyl-[naphtho-1',2' : 4,5-triazolium]chlorid (I). Nach J. W. Marshall ist für die Dehydrierung des Azofarbstoffs ein starker Überschuß an Kaliumchromat erforderlich. Wir versetzten eine Lösung von 15 g 1-Benzolazo-N-phenyl-β-naphthylamin[13]) in etwa 150 ccm Eisessig, fast siedend, langsam mit einer heißen, konz. wäßrigen Lösung von 15 g $K_2Cr_2O_7$ (ber. 11,1 g). Zuletzt wurde noch mit heißem Wasser 1 : 1 verdünnt. Beim Erkalten schied sich das Dichromat der Base in schönen, gelben Nadeln ab (19 g = 96% d. Th.).

Das aus dem Dichromat nach Th. Zincke gewonnene Chlorid krystallisierte aus Methanol + Äther sowie aus Wasser in farblosen Prismen vom Schmp. 306° (Berl.). Ausbeute 30% d. Th.

$C_{22}H_{16}N_3Cl$ (357,6) Ber. C 71,82 H 4,38 N 11,43
Gef. » 71,27 » 4,79 » 11,33

1-Phenyl-2-(o-carboxyphenyl)-[naphtho-1',2' : 4,5-triazolium]chlorid (XI). 2 g des Azofarbstoffs (Schmp. 215°) werden in 1000 ccm trockenem Benzol mit 2 g Isoamylnitrit versetzt und mehrmals vorsichtig mit wenig trockenem HCl-Gas behandelt. Das nach einigen Stunden abgeschiedene weiße Triazoliumsalz ist meist mit rosaroten Flocken vermengt. Letztere verschwinden, wenn man nochmals Isoamylnitrit + HCl zugibt.

Zum Umkrystallisieren löst man in Alkohol, kocht mit Kohle, versetzt das Filtrat mit Äther und stellt in den Eisschrank. Die Mutterlauge wird auch noch mit Äther versetzt. Man erhält 1,5 g (70% d. Th.) weiße Blättchen vom Schmp. 290°.

$C_{23}H_{16}O_2N_3Cl$ (401,6) Ber. C 68,76 H 4,01 N 10,46 Cl 8,83
Gef. » 67,83 » 4,12 » 10,43 » 9,10

1-Phenyl-2-(p-carboxyphenyl)-[naphtho-1',2' : 4,5,-triazolium]chlorid (XIII). Der aus diazotierter p-Aminobenzoesäure und N-Phenyl-β-naphthylamin gewonnene Azokörper (Schmp. 262°) lieferte, in der angegebenen Weise mit Isoamylnitrit + HCl behandelt, aus Alkohol + Äther gelbstichige Blättchen (65% d. Th.) vom Schmp. 324°.

$C_{23}H_{16}O_2N_3Cl$ (401,6) Ber. C 68,76 H 4,01 N 10,46 Cl 8,83
Gef. » 67,86 » 4,12 » 11,11 » 9,10

N-Diphenylyl-β-naphthylamin. 10 g β-Naphthol und 23,5 g p-Aminodiphenyl wurden unter Zusatz von 0,3 g Jod 7 Stunden im Ölbad auf 180—190° erhitzt[14]). Das Rohprodukt kochten wir zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit verdünnter Natronlauge aus. Nach zweimaliger Krystallisation aus je etwa 80 ccm Benzol lagen nahezu 100% d. Th. silbrig glänzende Blättchen vor, die bei 144° schmolzen.

$C_{22}H_{17}N$ (295,1) Ber. C 89,46 H 5,81 N 4,75
Gef. » 89,43 » 5,81 » 5,05

[13]) Dargestellt nach H. Lettré und M. E. Fernholz, Ber. 73, 436 (1940).

[14]) Vgl. die Kondensation von β-Naphthol mit Anilin nach E. Knoevenagel. Journ. prakt. Chem. [2] 89, 17 (1914).

Benzolazo-N-diphenylyl-β-naphthylamin. 4 g N-Diphenylyl-β-naphthylamin wurden mit einer aus 1,26 g Anilin bereiteten Diazoniumsalzlösung bei 20° gekuppelt. Den gebildeten Azokörper haben wir 2mal aus je 1200 ccm Isopropylalkohol umkrystallisiert. Wir erhielten 2,7 g rote Stäbchen vom Schmp. 172°.

$C_{28}H_{21}N_3$ (399,2) Ber. C 84,17 H 5,30 N 10,52
Gef. » 84,27 » 5,50 » 10,79

1-Diphenylyl-2-phenyl-[naphtho-1',2' : 4,5-triazolium]chlorid (IV). 1,5 g Benzolazo-körper wurden in Chloroform mit Isoamylnitrit + HCl dehydriert. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibende Rückstand erstarrte krystallin. Er war zunächst sehr schwer löslich in heißem Wasser, Methanol, Alkohol, Isopropylalkohol u. a. Nachdem die Substanz aus *Nitrobenzol* unter Zusatz von Äther und zweimal aus Chloroform (je 110 ccm + 250 ccm Äther) umkrystallisiert worden war, löste sie sich sehr gut in Methanol. Aus dieser Lösung, die mit trockenem Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt wurde, fielen im Eisschrank 1,3 g gelbstichige Nadeln aus. Schmp. 305° (Zers.).

$C_{28}H_{20}N_3Cl,C_6H_5NO_4$ (550,8) Ber. C 73,28 H 4,53 N 10,06
Gef. » 73,24 » 4,49 » 10,95

p-Jod-benzolazo-N-phenyl-β-naphthylamin. 5 g p-Jod-anilin wurden in 450 ccm Eisessig gelöst, mit 5 ccm 37proc. Salzsäure versetzt und unter Eiskühlung mit 1,97 g 80proc. Natriumnitrit diazotiert. Nach 1 Stunde gaben wir 2 ccm Wasser zu. Die filtrierte Lösung des Diazoniumsalzes wurde unter Kühlung zu 5 g N-Phenyl-β-naphthylamin in 250 ccm Eisessig zugetropft, worauf noch 10 Stunden gerührt wurde. Rohausbeute an Azokörper: 7 g. Aus Aceton rote Stäbchen vom Schmp. 155°.

$C_{22}H_{16}N_3J$ (449,1) Ber. C 58,79 H 3,59 N 9,36 J 28,26
Gef. » 58,75 » 3,67 » 8,75 » 28,20

1-Phenyl-1-p-jodphenyl-[naphtho-1',2' : 4,5-triazolium]chlorid (VIII). Das aus 3 g des jodhaltigen Azokörpers in Chloroform mit Isoamylnitrit + HCl gewonnene Triazoliumsalz wurde zweimal aus Pyridin (250—300 ccm) umkrystallisiert und schmolz bei 295°. Eine weitere Krystallisation aus Methanol + Äther lieferte weiße Stäbchen vom Schmp. 298°.

$C_{22}H_{15}N_3ClJ$ (484,5) Ber. C 54,60 H 3,31 N 8,69
Gef. » 54,30 » 3,30 » 8,77

o-Methoxybenzolazo-N-phenyl-β-naphthylamin. 15,4 g o-Anisidin in 100 ccm Methanol wurden mit 31 ccm 37proc. Salzsäure und hierauf unter Eiskühlung mit 18,5 ccm Isoamylnitrit versetzt. Den Überschuß an salpetriger Säure zerstörte man mit Harnstoff. Die Diazoniumsalzlösung wurde tropfenweise unter Rühren bei 0—3° zu 27,4 g N-Phenyl-β-naphthylamin in 500 ccm Pyridin zugegeben. Der ausgefallene Azokörper wurde abgesaugt. Aus der Mutterlauge kam auf Wasserzusatz noch mehr. Zum Umkrystallisieren dienten 1½ l Aceton. Ausbeute 35,5 g rote Nadeln. Nach nochmaliger Krystallisation aus Aceton lag der Schmp. bei 150°.

$C_{23}H_{19}ON_3$ (353,2) Ber. C 78,15 H 5,42 N 11,90
Gef. » 78,11 » 5,82 » 11,73

1-Phenyl-2-o-methoxyphenyl-[naphtho-1',2' : 4,5-triazolium]chlorid (X). 5 g des Methoxy-azokörpers wurden in 4 l Chloroform mit 5 g Isoamylnitrit und HCl-Gas dehydriert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterblieb ein zäher, brauner Rückstand, der in einem Gemisch von Benzol und Chloroform 1 : 1 gelöst wurde. Beim Einengen dieser Lösung, wobei zunächst vor allem Chloroform übergeht.

schied sich das gesuchte Azoliumsalz aus dem Benzol in farblosen Prismen ab. Ausbeute 6,8 g, Schmp. 241°.

$C_{23}H_{19}N_3OCl$ (287,6) Ber. C 71,21 H 4,68 N 10,84
Gef. » 71,36 » 4,69 » 10,53

1-Phenyl-2-o-oxyphenyl-[naphtho-1',2' : 4,5-triazoliumjchlorid (IX). Zur Abspaltung der Methoxygruppe wurden 2 g Methoxy-triazoliumsalz mit 15 ccm 37proc. Salzsäure im Bombenrohr 4 Std. auf 160° erhitzt)[15]. Nach dem Abgießen der Salzsäure trockneten wir den öligen Rückstand im Wasserbad unter etwa 15 mm. Gereinigt wurde das Triazoliumsalz nach dem im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Chloroform-Benzolverfahren. Man erhielt es so in schönen Prismen vom Schmp. 294°.

$C_{22}H_{16}N_3OCl$ (373,6) Ber. C 70,66 H 4,32 N 11,25
Gef. » 70,71 » 4,43 » 10,98

1-o-Oxybenzolazo-2-phenylamino-naphthalin. 2 g IX wurden in 20 ccm Methanol unter Zusatz von etwas Natronlauge mit der berechneten Menge 70proc. Natriumdithionit bei 20° reduziert. Die Abscheidung des Azokörpers wurde durch Zusatz von Wasser vervollständigt. Aus Aceton erhält man rote Stäbchen mit Goldglanz, die bei 151° schmelzen.

$C_{22}H_{17}N_3O$ (339,2) Ber. C 77,84 H 5,05 N 12,39
Gef. » 78,06 » 5,47 » 12,86

Zur Darstellung ist es nicht nötig von reinem Oxytriazoliumsalz auszugehen. Man kann das Rohprodukt, welches durch Spaltung des o-Methoxy-triazoliumsalzes mit konzentrierter Salzsäure erhalten wird, nach dem Verjagen der Salzsäure direkt mit Natriumdithionit reduzieren. So wurden aus 2,6 g X an reinem Azokörper 1,9 g (73% d. Th.) erhalten.

Kobalt-Komplex. 0,20 g Oxyazokörper in 50 ccm 96proc. Alkohol lieferten mit 0,074 g Co-(2)-acetat-tetrahydrat in 50 ccm Alkohol eine Fällung blauschwarzer Kryställchen, die zur Analyse in viel Aceton aufgenommen und durch Einengen wieder abgeschieden wurden.

$C_{44}H_{32}N_6O_2Co + 2\ H_2O$ (771,3) Ber. C 68,46 H 4,70 N 10,90 Co 7,64
Gef. » 68,05 » 4,60 » 10,57 » 7,98

4,4'-Bis-[2-anilino-naphthalin-(1)-azo]-diphenyl (XV). 10,7 g N-Phenyl-β-naphthylamin, gelöst in 75 ccm Eisessig von 50°, wurden mit einer aus 4,5 g Benzidin dargestellten Tetrazoniumsalzlösung[16]) versetzt. Den ausfallenden Bisazokörper haben wir noch ¾ Std. gerührt, abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und dreimal mit je 40 ccm Eisessig ausgekocht. Umkrystallisiert wurde aus 160 ccm Xylol, nachgewaschen mit Methanol. Der Farbstoff (XV) ist in Methanol und Eisessig sehr schlecht löslich, besser in Benzol, gut in Pyridin. Aus Xylol erhält man dunkelrote Nadeln vom Schmp. 275—276° (70% d. Th.).

$C_{44}H_{32}N_6$ (644,2) Ber. C 81,96 H 5,00 N 13,04
Gef. » 82,33 » 5,36 » 13,10

2,2''-p-Diphenylen-bis-[naphtho-1',2' : 4,5-triazoliumjchlorid (XIV). 2 g Bisazokörper XV wurden mit 1300 ccm Chloroform ($CaCl_2$-trocken) behandelt, wobei nicht alles in Lösung ging. Den Rückstand lösten wir in 2500 ccm Benzol (Natrocken). Auf die Chloroformlösung ließen wir 3 ccm, auf die Benzollösung 2 ccm

[15]) Vgl. E. Wedekind, Ber. 29, 1852 (1896).
[16]) Tetrazotierung nach H. E. Fierz-David, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, S. 119, 5. Aufl., Springer, Wien 1943.

Isoamylnitrit + etwas HCl-Gas einwirken. Die vereinigten Dehydrierungsprodukte, die nach dem Abdestillieren der beiden Lösungsmittel verblieben, wurden in 220 ccm 96proc. Alkohol gelöst, mit Kohle gekocht und mit 500 ccm Äther wieder ausgefällt. Wir erhielten schließlich 0,50 g gelbliche Blättchen, die sich beim Erhitzen ab etwa 290° dunkel färbten und vermutlich ein Dihydrat von XIV darstellen.

$C_{44}H_{30}N_6Cl_2 + 2\,H_2O$ (749,7) Ber. C 70,48 H 4,57 N 11,21 Cl 9,46
Gef. » 69,80 » 5,22 » 11,48 » 8,6

Wir danken Frau Dr. J. Hausser und Frl. A. Dold für die Messung der Absorptionsspektren, Herrn Dr. D. Jerchel für die Unterstützung des präparativen Teils der Arbeit, Frau A. Birkofer für die Anfärbungsversuche mit Tuberkelbazillen, die sich auf Mycobacterium tuberculosis typ. gallinaceus beziehen, sowie Herrn Doz. Dr. F. Moewus für Prüfungen von Triazoliumsalzen an pflanzlichen Objekten.

Über bi- und polycyclische Azulene. II. Mitteilung: Synthese des 1,8-Trimethylen-azulens; Versuch der Synthese eines Diazulenyls

Von *Wilhelm Treibs* und *Hans Froitzheim*

(Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Leipzig)

(Mit 2 Figuren im Text)

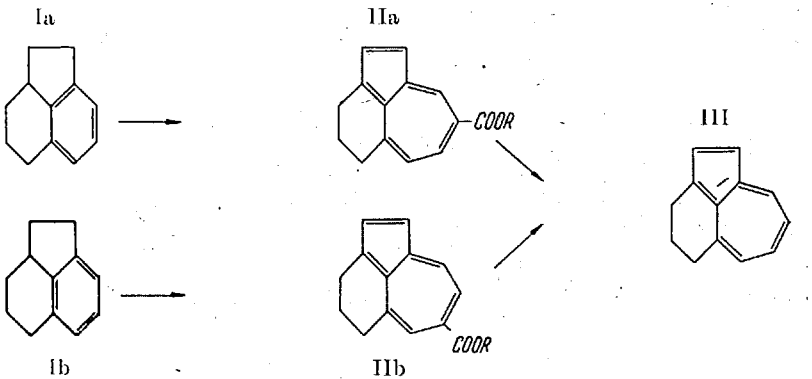
(Eingegangen am 12. April 1949)

In der I. Mitteilung[1]) wurde die Synthese des *1,2-Benzazulens* aus Fluoren beschrieben, bei dem ein aromatischer Sechsring in das geschlossene Doppelbindungssystem der Azulenkonfiguration einbezogen ist. Von besonderem Interesse war der optische Vergleich dieses Azulens mit solchen tricyclischen Azulenen, die statt mit aromatischen mit teilweise hydrierten Sechsringen kondensiert sind. Zwischen den Ultraviolettspektren beider Azulengruppen waren grundsätzliche Unterschiede zu erwarten. Als Ausgangskörper letzterer Azulenklasse kamen in erster Linie das Acenaphthen und seine Derivate in Frage, die als notwendige Voraussetzung der klassischen Azulensynthese mittels Diazoessigesters[2]) einen Hydrindenring im Molekül enthalten. Während die Umsetzung zwischen Acenaphthen und Diazoessigester bisher nicht zu einem Azulenderivat führte, gelangten wir zum Carbonsäureester des gewünsch-

[1]) Naturw. 33, 371 (1946); B. 81, 38 (1948).
[2]) Vgl. z. B. A. St. Pfau und Pl. A. Plattner, Helv. 22, 202 (1939).

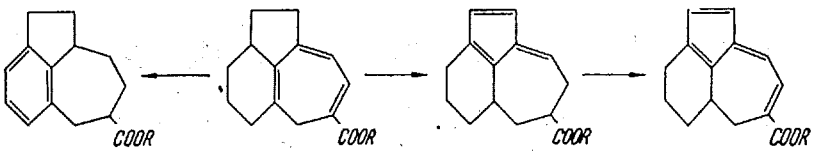
ten tricyclischen Azulens, des *1,8-Trimethylen-azulens* (III), als wir das leicht zugängliche *Tetrahydro-acenaphten* (I) der Buchnerschen Abwandlung unterwarfen.

Für die Anlagerungsstelle von Diazoessigester an Tetrahydroacenaphthen bestehen auf Grund der beiden mesomeren Kékuléstrukturen Ia und Ib vier Möglichkeiten, von denen zwei aus sterischen Gründen ausscheiden dürften. Die Entscheidung zwischen den beiden verbleibenden Möglichkeiten ist direkt nicht zu treffen, doch hoffen wir durch geeignete, bereits begonnene Abwandlungen auf optischem Wege auch diese Frage klären zu können.



Die Umsetzung von Diazoessigester mit Tetrahydroacenaphthen bietet einige Besonderheiten, für die trotz vieler experimenteller Untersuchungen vorerst nur eine mögliche Erklärung gegeben werden kann. Wird das fast farblose ursprüngliche Reaktionsprodukt höher erhitzt oder destilliert, so wird es tiefrot. Genau so wie die Azulene läßt sich dieser farbige Anteil durch 85proz. Phosphorsäure aus dem Reaktionsgemisch ausziehen als ziemlich unbeständiges rotes Öl, das jedoch kein Trinitrobenzolat gibt, und dessen sichtbares Spektrum keinerlei Ähnlichkeit mit den Azulenspektren zeigt. Nach mehrtägigem Stehen der Lösung in Äther oder Petroläther geht die Farbe in Blau über und erscheint das charakteristische Azulenspektrum, meist unter Ausscheidung einer hellgelben festen Masse. Der gleiche Farbumschlag tritt bei mehrtägigem Verweilen des Rotkörpers in der Aluminiumoxyd-Säule ein. Das vom Rotkörper mittels Phosphorsäure befreite, fast farblose Reaktionsprodukt erzeugt beim erneuten Erhitzen oder Destillieren erneut den Rotkörper. Wir nehmen zur Erklärung vorerst an, daß sich das farblose Umsetzungsprodukt des Tetrahydro-acenaphthens mit Diazoessigester (IV) bei thermischer Behandlung unter Wanderung der Doppelbindungen in ein Fulven mit 3 (Va), oder unter weiterer Dehydrierung mit 4 Doppelbindungen (Vb) umlagert. Nach Thiele und

Balhorn[3]) ist das Styrylfulven mit gleichartiger Anordnung von 4 Doppelbindungen ebenfalls rot gefärbt.



VI IV Va Vb

Beim längeren Erhitzen für sich, schneller und reichlicher in Gegenwart von Dehydrierungsmitteln, wie Schwefel, Selen, Palladium-Tierkohle, gehen das ursprüngliche Umsetzungsprodukt (IV) und die Zwischenkörper (V) in den blauen Azulenester (II) über. Sowohl das Azulen (III) wie sein Carbonsäureäthylester (II) lassen sich über kristallisierte Trinitrobenzolate reinigen und charakterisieren. Während der reine Äthylester der 1,8-Trimethylen-azulen-carbonsäure (II) ein grünes, bisher trotz aller Bemühungen nicht fest erhaltenes Öl bildet, kristallisiert das 1,8-Trimethylen-azulen (III) in prachtvollen großen blauvioletten Blättchen von schönem Oberflächenglanz.

Die beschriebene Synthese des 1,8-Trimethylen-azulens (III) gestattet vielleicht eine Aussage über den Energieinhalt des Azulensystems. Die thermische Beständigkeit, Farbigkeit und spontane Bildung ohne zusätzliche Dehydrierungsmittel aus hydrierten Stufen beweisen, daß im Azulen ein typisch mesomeres System niedrigen Energieinhaltes vorliegt. Beim Erhitzen des bicyclischen Umsetzungsproduktes von Tetrahydroacenaphthen mit Diazoessigester (IV) bestände die Möglichkeit einer Wanderung der 3 Doppelbindungen in den Sechsring und damit des Überganges in eine aromatische Struktur (VI). Daß die Verlagerung der Doppelbindungen bei der Dehydrierung zum Azulensystem führt, deutet also darauf hin, daß Azulene und Aromaten Körper ähnlich niedrigen Energieinhaltes darstellen. Allerdings gehen, wie Plattner gezeigt hat, Azulene bei sehr langem Erhitzen in die isomeren Aromaten über.

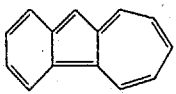
Auf die I. Mitteilung[1]) des einen von uns über die Synthese tricyclischer Azulene hin, berichteten Pl. A. Plattner[4]) und Mitarbeiter über die gleiche Materie, wobei sich Abweichungen in den beiderseitigen Versuchsergebnissen ergaben. Die Synthese des *1,2-Benzazulens* wurde daher nochmals in größerem Maßstabe wiederholt. Wir konnten den früher mitgeteilten, von Plattner bezweifelten Befund bestätigen, daß ebenso wie auch oben bei der Synthese des 1,8-Trimethylen-azulenesters die Erhitzung und Destillation des Umsetzungsproduktes aus Fluoren und Diazoessigester auch ohne Zusatz dehydrierender Mittel direkt zum Azulenester führt. Der Schmelzpunkt des 1,2-Benzazulens war in der

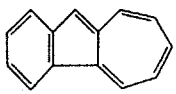
[3]) A. 348, 9 (1906).
[4]) Helv. 31, 501 (1948).

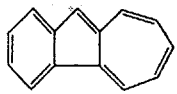
I. Mitteilung mit 220°, von Plattner dagegen mit 176° angegeben. Ein sorgfältig durch wiederholte Kristallisation bis zur Schmelzpunktkonstanz gereinigtes Muster schmolz abweichend von beiden Angaben bei 192°.

Von besonderem Interesse war ein Vergleich der *Absorptionsspektren* des 1,2-Benzazulens und des 1,8-Trimethylen-azulens im ultravioletten Gebiet. Dem Azulensystem des ersteren Kohlenwasserstoffs ist ein aromatischer Sechsring ankondensiert und eingebaut und es entsprechen ihm 3 mesomere Strukturen, für das zweite kommen nur 2 mesomere Grenzzustände in Frage, so daß erhebliche Unterschiede zu erwarten sind.

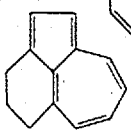
1,2-Benz-azulen

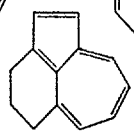






1,8-Trimethylen-azulen





Das UV-Spektrum des 1,8-Trimethylen-azulens (Fig. 1, Kurve 3) entspricht nach Lage und Form weitgehend dem des 1,3,4,8-Tetramethyl-azulens von Pl. A. Plattner, A. Fürst und H. Schmidt[5]) (Fig. 1, Kurve 2), das mit ihm die beiden Sub-

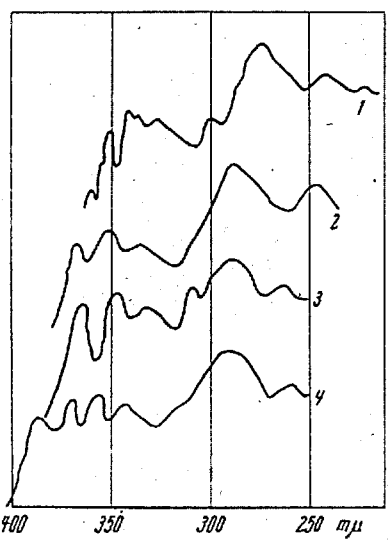


Fig. 1. UV-Spektren: 1) Azulen, 2) 1,3,4,8-Tetramethyl-azulen, 3) 1,8-Trimethylen-azulen, 4) 1,8-Trimethylen-azulen-carbonsäureester

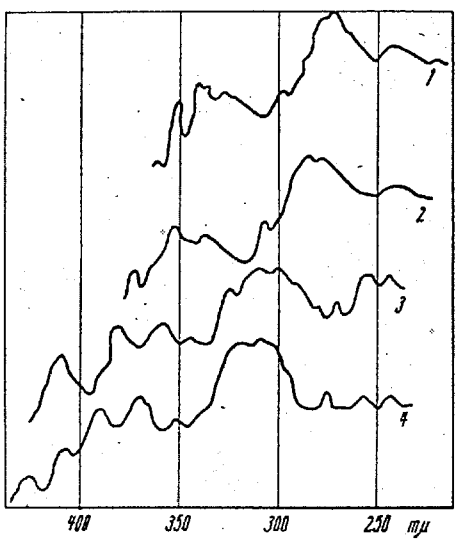


Fig. 2. UV-Spektren: 1) Azulen, 2) 1,2-Dimethyl-azulen. 3) 1,2-Benzazulen, 4) 1,2-Benzazulen-carbonsäureäthylester

[5]) Helv. 31, 894 (1948).

stitutionsstellen 1 und 8 gemeinsam hat. In optischer Beziehung — und damit auch in der Elektronenverteilung — besteht also kein wesentlicher Unterschied zwischen einem Azulen mit 2 Alkylseitenketten und einem solchen, bei dem die beiden gleichen Substitutionsstellen durch eine Polymethylenkette verbunden sind. Gegenüber dem Grundazulen (Fig. 1, Kurve 1) sind die Absorptionsbanden des 1,8-Trimethylen-azulens durchschnittlich um 14 mμ nach längeren Wellen verschoben.

Die *Ultraviolettabsorption des 1,2-Benzazulens* (Fig. 2, Kurve 3) zeigt zwar die grundsätzliche Gestalt der Azulene, reicht aber viel weiter nach längeren Wellen hin als bei allen bisher bekannten Vertretern dieser mesomeren Körperklasse. Die Kurve ist stärker gegliedert und zeigt zusätzliche Absorptionsmaxima. Gegenüber dem 1,2-Dimethyl-azulen von Plattner und J. Wyss[6]) (Fig. 2, Kurve 2), bei dem die gleichen Substitutionsstellen wie durch den ankondensierten aromatischen Sechsring des 1,2-Benzazulens besetzt sind, sind die Banden des 1,2-Benzazulen-Spektrums noch um durchschnittlich 24 mμ nach längeren Wellen verschoben; das gleiche ist gegenüber dem 1,8-Trimethylen-azulen der Fall.

Im Vergleich zu den beiden unsubstituierten tricyclischen Azulenen zeigen ihre *Carbonsäure-äthylester* eine weitere, gleichartige Bandenverschiebung nach dem langwelligen Teil des Spektrums hin, die beim 1,2-Benzazulen-carbonsäureester (Fig. 2, Kurve 4) durchschnittlich 10 mμ, beim 1,8-Trimethylen-azulenester (Fig. 1, Kurve 4) 7 mμ beträgt. Gegenüber den Azulen-Kohlenwasserstoffen fehlt in beiden Fällen eine Bande und tritt ein neues Absorptionsmaximum am langwelligen Ende hinzu, das demnach der Carboxyäthylgruppe zuzuordnen wäre. Für eine eingehendere Auswertung ist das experimentelle Material noch zu gering.

Im sichtbaren Teil unterscheiden sich die Spektra des unsubstituierten Azulens und des 1,8-Trimethylen-azulens charakteristisch vom Spektrum des 1,2-Benzazulens, das viel schärfer und deutlicher abgegrenzte Banden zeigt, die bis 800 mμ reichen.

Der Versuch, durch Umsetzung des Dihydrindens mit Diazoessigester ein *Diazulenyl*, also ein Molekül mit 2 Azulengruppierungen synthetisch darzustellen, mißlang bisher. Trotz Variation der Versuchsbedingungen fand stets bei der Dehydrierung Bindungssprengung zum Grundazulen-carbonsäureester bzw. zum Azulen statt.

Für die Anfertigung der Spektren danken wir Herrn Dr. O. Klopfer und dem Chemiewerk Leuna, für die Überlassung von Acenaphthen und Fluoren Herrn Prof. Criegee und dem KW-Institut für Kohlenforschung in Mülheim-Ruhr. Die Mikroanalysen wurden von Herrn R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des chemischen Instituts der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

1,8-Trimethylen-azulen-carbonsäureäthylester (II)

Im Verlauf von 3 Stunden wurden in 126,6 g (0,8 Mol) auf 135° erhitztes Tetrahydro-acenaphthen 68,4 g (0,6 Mol) Diazoessigester eingetropft. Innerhalb weiterer 3 Stunden wurde die Temperatur allmählich auf 165° gesteigert und 3 Stunden lang auf letzterer Temperatur gehalten. Durch fraktionierte Destillation des Reaktionsproduktes bei 2,5 Torr wurden 53 g eines violettroten zähen Öles vom Siedepunkt 170—225° erhalten. Je 5 g dieses Anlagerungsproduktes wurden mit freier Flamme

bei gewöhnlichem Druck destilliert. Die vereinigten Destillate von 5 Versuchen wurden in Petroläther (Sdp. 30—40°) gelöst und mit 85proz. Phosphorsäure ausgeschüttelt. Nach vorsichtigem Zerlegen des Phosphorsäure-anlagerungsproduktes mit Eis und sofortigem Aufnehmen des Azulens in Petroläther wurde die grüne Lösung gewaschen, getrocknet und über Al_2O_3 (nach Brockmann) chromatographiert. Das blaue Eluat hinterließ nach Abdampfen des Lösungsmittels ein grünes Öl, das durch Aufkochen mit überschüssigem Trinitrobenzol in wenig Feinsprit in das Trinitrobenzolat übergeführt wurde. Letzteres wurde abgesaugt, auf Ton getrocknet und in Petrolätherlösung über Aluminiumoxyd zerlegt. Als Abdampfrückstand des Eluats blieb ein grünes, nicht kristallisierendes Öl zurück, das sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit blauer Farbe löste.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240,3) Ber. C 79,97 H 6,71
Gef. » 79,55 » 6,73

Das *Trinitrobenzolat* wurde aus 120 mg Ester und 107 mg Trinitrobenzol durch Erhitzen in 2 ccm Feinsprit dargestellt und 3mal aus Äthanol umkristallisiert; zentimeterlange, braunschwarze Nadeln, die bei 118° schmolzen.

$C_{22}H_{19}O_8N_3$ (453,4) Ber. C 58,28 H 4,22
Gef. » 58,42 » 4,51

Für die spektroskopische Untersuchung wurden 48 mg Ester in 20 ccm Cyclohexan gelöst.

1,8-Trimethylen-azulen (III)

48 g des fraktionierten Anlagerungsproduktes von Diazoessigester an Tetrahydro-acenaphthen wurden durch 2stündiges Erhitzen am Rückfluß mit einer Lösung von 60 g KOH in 50 ccm Wasser und 800 ccm Äthanol verseift. Nach Abdestillieren, Ausäthern der neutralen Anteile, Ansäuern der Laugelösung und Abdampfen des Äthers verblieben die Säuren als zähes rotbraunes Harz (30 g), das in Portionen von je 5 g bei Atmosphärendruck destilliert wurde. Die vereinigten Destillate (24 g) wurden in P.Ä.-Lösung mit Lauge gewaschen, 2mal über das Phosphorsäureaddukt gereinigt und mit Wasserdampf destilliert. Das kristallisierte rohe Azulen vom Schmp. 46° wurde wie üblich durch Überführung in das feste Trinitrobenzolat und Zerlegung des letzteren in P.Ä.-Lösung über Aluminiumoxyd gereinigt und bildete nach 2maligem Umkristallisieren aus wenig Äthanol große blauviolette Blättchen, die bei 60° schmolzen und sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht lösten.

$C_{13}H_{12}$ (168,2) Ber. C 92,81 H 7,19
Gef. » 93,16 » 7,11

Das Trinitrobenzolat wurde aus 100 mg Azulen und 127 mg Trinitrobenzol in 2 ccm Äthanol und Umkristallisieren aus wenig Äthanol dargestellt; 155 mg braunschwarzer, verfilzter Nädelchen vom Schmp. 168°.

Für die spektroskopische Untersuchung wurden 80 mg Trinitrobenzolat in Petroläther lösung (Sdp. 30—35°) durch Chromatographieren über Aluminiumoxyd zerlegt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand (33,6 mg) in 20 ccm spektroskopisch reinem Cyclohexan gelöst.

1,2-Benzazulen

Der Ester der 1,2-Benzazulen-carbonsäure und das freie 1,2-Benzazulen wurden wie früher beschrieben[1]) dargestellt. Das Azulen schied sich aus Petroläther in tiefdunkelgrünen Blättchen aus, die roh bei 183° und nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol konstant bei 192° schmolzen. Weiteres Umkristallisieren erhöhte den Schmelzpunkt nicht mehr.

$C_{14}H_{10}$ (178,2) Ber. C 94,35 H 5,65
Gef. » 94,17 » 5,97

Trinitrobenzolat: Aus 100 mg 1,2-Benzazulen und 120 mg Trinitrobenzol in 2 ccm Feinsprit; nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol schwarze Nadeln vom Schmelzpunkt 155°.

$C_{20}H_{13}O_6N_3$ (391,3) Ber. C 61,30 H 4,22
Gef. » 61,45 » 4,01

Zur spektroskopischen Untersuchung wurden 35,6 mg 1,2-Benzazulen bzw. 50,04 mg 1,2-Benzazulen-carbonsäureester in je 20 ccm reinem Cyclohexan gelöst. Sämtliche Absorptionsspektren (Fig. 1 und 2) wurden mit einem Universalspektrographen von Zeiss-Jena aufgenommen.

Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen XI

Über die Lenkung der katalytischen Hydrierung bei Estern des Mandelsäurenitrils

Von *Karl Kindler* und *Karl Schrader*

(Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg)

(Eingegangen am 12. April 1949)

Bei der Fortsetzung unserer Versuche zur Lenkung der katalytischen Hydrierung fanden wir, daß sich auch bei der Hydrierung von Estern des Mandelsäurenitrils die Geschwindigkeit und die Richtung der Reaktion durch die Natur des Lösungsmittels und durch Zusatz von starken Säuren als Aktivatoren beeinflussen läßt. So werden beispielsweise bei der Hydrierung von O-Carbäthoxymandelsäurenitril in Methanol *bei Anwesenheit von Chlorwasserstoff* pro $^1/_{10}$ Mol Nitril innerhalb von etwa 30 Minuten $^3/_{10}$ Mol Wasserstoff verbraucht und 90% β-Phenyläthylamin gebildet. Unterbricht man die Hydrierung, nachdem erst $^1/_{10}$ Mol Wasserstoff aufgenommen worden ist, so erhält man an-

nähernd soviel β-Phenyläthyalmin, wie der Wasserstoffaufnahme entspricht. Benzylcyanid bildet sich gar nicht oder nur spurenweise.

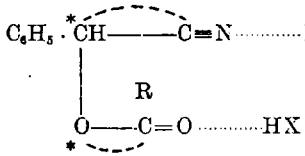
Bei Abwesenheit von Chlorwasserstoff erfordert der Verbrauch von $^1/_{10}$ Mol Wasserstoff etwa das 10fache der Zeit, die man bei Anwesenheit dieser Säure benötigt und es entsteht als Hauptprodukt Benzylcyanid, während β-Phenyläthylamin sich nur spurenweise bildet.

Ähnlich wie die Hydrierungen des O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrils verlaufen die Hydrierungen anderer Ester des Mandelsäurenitrils, z. B. des O-Benzoyl- und O-Acetyl-mandelsäurenitrils. Bei Hydrierungen zum β-Phenyläthylamin konnten wir den Chlorwasserstoff durch Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure und das Methanol durch Eisessig bzw. Propionsäure ersetzen. Von den genannten Säuren wirkt Chlorwasserstoff am schwächsten reaktionsfördernd. Bei Verwendung von Überchlorsäure erhält man an Stelle des β-Phenyläthylamins β-Cyclohexyläthylamin, wenn man die Hydrierung zu Ende gehen läßt.

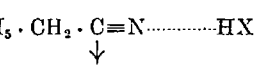
Zur Deutung unserer Beobachtungen nehmen wir an, daß bei allen Hydrierungen zuerst der Säurerest (R · COO—) durch Wasserstoff ersetzt und Benzylcyanid gebildet wird:

$$C_6H_5 \cdot CH(OOC \cdot R) \cdot CN + H_2 = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CN + R \cdot COOH$$

Das erfolgt rascher bei Anwesenheit als bei Abwesenheit von starken Säuren (HX), weil sie mit den Estern des Mandelsäurenitrils Molekülverbindungen bilden, in denen der R · COO-Rest aufgelockert ist. Denn die mit einem * versehenen Atome sind stark abgesättigt:



Bei Anwesenheit von HX wird das gebildete Benzylcyanid sofort in die reaktionstüchtige Molekülverbindung:



umgewandelt, die rasch zum β-Phenyläthylamin weiterhydriert wird.

Für unsere Annahme spricht die Tatsache, daß Benzylcyanid, das wir aus O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril durch katalytische Hydrierung bereitet hatten und das daher völlig frei von Katalysatorgiften war, bei Anwesenheit der genannten Aktivatoren sehr rasch und mit gutem Ergebnis zu β-Phenyläthylamin hydriert werden konnte (siehe Versuch IV, 1).

Die Tatsache, daß *auch bei Abwesenheit von HX* kleine Mengen β-Phenyläthylamin bzw. Di-(β-phenyläthyl)-amin entstehen, kann man

durch die Annahme deuten, daß die schwachen Säuren: R · COOH, die sich bei der Hydrierung aller Ester des Mandelsäurenitrils bilden, gleichfalls, wenn auch in viel geringerem Maße als die starken Säuren HX, die Reaktionsfähigkeit des Benzylcyanids zu steigern vermögen. Für diese Annahme sprechen folgende von uns gemachten Beobachtungen:

1. Die Hydrierung von Benzylcyanid in schwachen Säuren, wie Eisessig oder Propionsäure, verläuft rascher und liefert mehr Amin (β-Phenyläthylamin und Di-(β-phenyläthyl)-amin) als die Hydrierung in neutralen Lösungsmitteln, wie Methanol oder Benzol.
2. Hydriert man O-Acetyl-mandelsäurenitril in Benzol oder Cyclohexan unter Zusatz von Wasser, so erhält man weniger Amin und mehr Benzylcyanid als ohne diesen Zusatz, weil das Wasser dem Reaktionsgemisch die bei der Hydrierung sich bildende Essigsäure entzieht (siehe Versuch II, 4).
3. Entfernt man bei der Hydrierung des O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrils in Methanol oder Benzol die neben Benzylcyanid sich bildende Äthylkohlensäure rasch aus dem Reaktionsgemisch, so unterbleibt die Aktivierung und damit auch die Hydrierung des Benzylcyanids. Man erhält daher dieses Cyanid in fast quantitativer Ausbeute (siehe Versuch III, 1 und III, 2).

Wir haben gezeigt, daß Ester des Mandelsäurenitrils bei Anwesenheit von starken Säuren ausschließlich in β-Phenyläthylamin und in neutralen Lösungsmitteln vorwiegend in Benzylcyanid umgewandelt werden, wenn man sie mit elementarem Wasserstoff katalytisch hydriert. Macht man die Annahme, daß das Lösungsmittel bzw. die zugesetzte Säure den Verlauf der Hydrierungen bei Estern des Mandelsäurenitrils auch dann in der beschriebenen Weise beeinflußt, wenn man an Stelle von elementarem Wasserstoff gebundenen verwendet, so erklärt sich die von uns früher[1]) veröffentlichte Tatsache, nach der O-Benzoyl-mandelsäurenitril mit gutem Erfolg in Benzylcyanid umgewandelt wird, wenn man diese Benzoylverbindung mit Tetralin und Palladiummohr erhitzt. Denn hierbei hydriert man in neutralem Medium, weil das Tetralin sowohl als Lösungsmittel, als auch als Wasserstoffdonator dient.

Versuchsteil

I. Hydrierungen von Estern des Mandelsäurenitrils bei Anwesenheit von starken Säuren („Aktivatoren")

1. O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in Methanol-Schwefelsäure

Zur Suspension des Katalysators, der durch Hydrierung von 1 g Palladium-II-chlorid in Anwesenheit von 2 g Aktiv-Kohle und 50 g Methanol bereitet wurde, fügte man eine Lösung von 10 g O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 40 ccm Metha-

[1]) Kindler und Peschke, A. 501, 191 (1933); Ang. 1933, 431.

nol und 4,8 g konz. Schwefelsäure. Die Hydrierung erfolgte bei Zimmertemperatur und 2 atü. Bereits nach 6 Minuten waren 73% der theoretisch notwendigen Menge Wasserstoff verbraucht. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde im Filtrat vom Katalysator die Schwefelsäure mit Kalilauge neutralisiert, der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst und die salzsaure Lösung mit Äther gewaschen. Aus der salzsauren Lösung erhielt man durch Übersättigen mit festem Kaliumhydroxyd und Extrahieren mit Äther 92% β-Phenyläthylamin vom Sdp. 89° (15 mm).

Die ätherische Lösung, die beim Waschen der salzsauren Lösung erhalten worden war, wurde nacheinander mit Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Der beim Abdunsten des Äthers erhaltene Rückstand erwies sich frei von Benzylcyanid.

2. O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in Methanol-Chlorwasserstoff

Zur Suspension des Kohle-Palladium-Katalysators, der wie beim 1. Versuch aus 2 g Palladium-II-chlorid und 4 g Aktivkohle in 50 ccm Methanol bereitet wurde, fügte man eine Lösung von 17 g O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 50 ccm methylalkoholischer Salzsäure, die 3,7 g Chlorwasserstoff enthielt. Bei der Hydrierung, die wie bei Versuch 1 erfolgte, wurden 70% der berechneten Menge Wasserstoff innerhalb von 17 Minuten aufgenommen. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde das Filtrat vom Katalysator durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wie bei Versuch 1 weiterverarbeitet, wobei 90% β-Phenyläthylamin erhalten wurden. Sein Chlorhydrat schmolz bei 219° und seine N-Benzoylverbindung bei 116—117°.

Etwas schlechter war die Ausbeute bei der Hydrierung des O-Acetyl- bzw. O-Benzoyl-mandelsäurenitrils. Diese beiden Verbindungen ergaben bei der Hydrierung in Eisessig-Schwefelsäure etwa 75% β-Phenyläthylamin.

3. O-Acetyl-mandelsäurenitril in Eisessig-Überchlorsäure

Die Hydrierung und Aufarbeitung erfolgte wie bei Versuch 1, jedoch wurde die Schwefelsäure durch $^6/_{40}$ Mol 70proz. Überchlorsäure ersetzt. Die Hydrierung ging auch nach dem Verbrauch der für die Bildung von β-Phenyläthylamin berechneten Menge Wasserstoff langsam weiter. Bei der Aufarbeitung eines Versuches, der nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff unterbrochen worden war, wurde ein Gemisch von β-Phenyläthylamin und kleinen Mengen Cyclohexyläthylamin erhalten. Da die beiden Amine sich im Siedepunkt nur wenig voneinander unterscheiden, konnten sie durch Destillation nicht getrennt werden. Wir erhielten 70% reines N-Benzoyl-β-phenyläthylamin, wenn wir das Gemisch der beiden Amine in der üblichen Weise benzoylierten und das mit Wasser gewaschene Rohprodukt bis zur Erreichung eines konstanten Schmelzpunktes aus Alkohol umkristallisierten.

4. O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in Methanol-Chlorwasserstoff

Dieser Versuch unterscheidet sich vom Versuch 2 lediglich dadurch, daß er nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff pro Mol Nitril, die innerhalb von 4 Minuten erfolgte, unterbrochen wurde. Bei der Aufarbeitung wurde neben unverändertem Ausgangsmaterial annähernd so viel β-Phenyläthylamin erhalten, als der zugeführten Wasserstoffmenge entsprach.

II. Hydrierungen von Estern des Mandelsäurenitrils in Abwesenheit von starken Säuren

1. O-Benzoyl-mandelsäurenitril

Eine Lösung von $^1/_{10}$ Mol Nitril in 150 ccm Methanol wurde nach Zusatz von 1,5 g Palladiummohr bei 2 atü und Zimmertemperatur hydriert. Nach dem Verbrauch von $^1/_{10}$ Mol Wasserstoff wurde das Filtrat vom Katalysator durch Abdestillieren vom Alkohol befreit, der Rückstand in Äther gelöst und der ätherischen Lösung die gebildete Benzoesäure (6,7 g) durch Ausschütteln mit Kalilauge und Wasser entzogen. Hierauf behandelte man die ätherische Lösung mit 10proz. Salzsäure, wobei sich 2,3% Di-(β-phenyläthyl)-aminchlorhydrat abschieden. Das Salz zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den geforderten Schmelzpunkt von 271°.

Die ätherische Lösung ergab nach dem Trocknen und Destillieren 53% reines Benzylcyanid vom Sdp. 230°.

2. O-Acetyl-mandelsäurenitril

$^1/_{10}$ Mol frisch bereitetes O-Acetyl-mandelsäurenitril wurde wie die entsprechende O-Benzoylverbindung hydriert. Dabei wurde $^1/_{10}$ Mol Wasserstoff, das bei Anwesenheit von starken Säuren, wie Schwefelsäure oder Überchlorsäure, in wenigen Minuten verbraucht worden war, innerhalb von 1½ Stunden aufgenommen. Die Aufarbeitung, die wie beim vorangehenden Versuch erfolgte, ergab neben kleinen Mengen Amin 65% Benzylcyanid.

3. O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril

Die Hydrierung und Aufarbeitung erfolgte wie beim Benzoyl-mandelsäurenitril. Außer kleinen Mengen Chlorhydrat des Di-(β-phenyläthyl)-amins wurden 45% Benzylcyanid erhalten.

4. O-Acetyl-mandelsäurenitril in Benzol oder Cyclohexan ohne bzw. mit Zusatz von Wasser

Die Hydrierungen von $^1/_{20}$ Mol Nitril in 40 ccm thiophenfreiem Benzol bzw. in 80 ccm Cyclohexan erfolgten unter Zusatz von 1 g Palladiummohr bei 3,5 atü und Zimmertemperatur. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei Versuch II,1. Bei den Versuchen ohne Zusatz von Wasser wurden etwa 45% Benzylcyanid erhalten. Bei Zusatz von 10—30 ccm Wasser betrug die Ausbeute an Benzylcyanid 70—75%.

III. Hydrierungen von O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril unter Durchleiten von Wasserstoff

1. In Benzol. Durch eine am Rückflußkühler siedende Lösung von $^1/_{10}$ Mol O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 50 ccm thiophenfreiem Benzol wurde nach Zugabe von 1,5 g Palladiummohr solange Wasserstoff geleitet, bis in dem entweichenden Wasserstoff kein Kohlendioxyd mehr nachweisbar war. Das war nach etwa 4 Stunden der Fall. Das Filtrat vom Katalysator, dessen salzsaure Ausschüttelung sich als frei von Aminen erwies, ergab bei der Destillation 90% reines Benzylcyanid.

2. In Methanol. Eine siedende Lösung von 10 g O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 100 ccm Methanol wurde bei Gegenwart von 1,5 g Palladiummohr unter Durchleiten von Wasserstoff 2½ Stunden hydriert. Das Filtrat vom Katalysator wurde eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die ätherische Lösung, die sich beim Ausschütteln mit Salzsäure als frei von Aminen erwies, ergab beim Eindunsten einen öligen Rückstand, der, wie die fraktionierte Destillation zeigte, neben unverbrauchtem O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril 4,2 g Benzylcyanid enthielt. Auf angegriffenes Material berechnet betrug die Ausbeute 98% d. Th.

IV. Hydrierungen von Benzylcyanid

1. In Methanol-Schwefelsäure. $^1/_{20}$ Mol Benzylcyanid, das durch Hydrierung von O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril gemäß Versuch III,1 bereitet worden war, wurde entsprechend den Angaben von Versuch I,1 hydriert. Dabei wurde $^1/_{10}$ Mol Wasserstoff in 5 Minuten und $^2/_{10}$ Mol in 22 Minuten verbraucht. Die übliche Aufarbeitung ergab 92% β-Phenyläthylamin.

2. In Eisessig. Während Benzylcyanid, wie besonders aus dem Verlauf der Versuche III,1 bzw. III,2 hervorgeht, in Methanol bzw. in Benzol, also in neutralen Lösungsmitteln, nur äußerst träge mit katalytisch angeregtem Wasserstoff reagierte, wurde es in Eisessig relativ rasch hydriert. Eine Lösung von $^1/_{20}$ Mol Benzylcyanid in 60 ccm Eisessig verbrauchte $^1/_{20}$ Mol Wasserstoff (50% d. Th.) innerhalb von etwa 20 Minuten. Unterbrach man die Hydrierung in diesem Stadium, so wurden etwa 50% unverändertes Benzylcyanid, 1,8 g β-Phenyläthylamin und 0,8 g Di-(β-phenyläthyl)-amin erhalten. Auf zugeführten Wasserstoff berechnet ergibt sich mithin eine Ausbeute von 60% β-Phenyläthylamin und 15% Di-(β-phenyläthyl)-amin.

Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe III[1])

3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure

Von *Oskar Süs*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co. Akt.Ges.)

(Eingegangen am 14. April 1949)

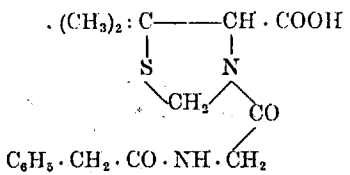
Penicillin G, die antibiotisch wirksamste Komponente des bei der Pilzgärung anfallenden Penicillingemisches, läßt sich, rein formelmäßig, ableiten von der 3-Phenacetylamino-acetyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (I), die um 2 Wasserstoffatome reicher ist. Bei synthetischen Versuchen zum Aufbau des Penicillingerüstes mußte es daher reizvoll erscheinen, Verbindung I synthetisch herzustellen mit dem Ziel, durch Dehydrierung oder nach Substitution eines Wasserstoffatoms der 2-ständigen Methylengruppe des Thiazolidinringes den im Penicillin angenommenen Vierring aufzubauen.

---

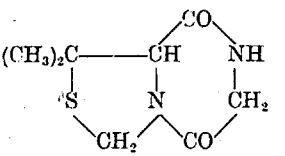
[1]) 2. Abh. A. 561, 31 (1948).

Aus den bisherigen Veröffentlichungen auf dem Penicillingebiet ist eine Darstellungsmethode für I nicht bekanntgeworden. Neher, Wettstein und Mitarbeiter[2]) gelangten bei ihren Versuchen zur Darstellung von I durch Umsetzung der 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure mit dem Azid der Phenacetursäure nicht zum Ziel. Versuche zur Einführung des Phenaceturylrestes über das Chlorid der Phenacetursäure scheiterten an dessen Unzugänglichkeit[2]).

Die Kondensation des N-Phenaceturylpenicillamins mit Formaldehyd führte in eigenen Versuchen[3]) zu einem Kondensationsprodukt, für das neben I die Formel einer bimolekularen Verbindung diskutiert wird, entstanden durch Kondensation der SH-Gruppen von 2 Mol. Penicillamin mit 1 Mol. Formaldehyd. Eine eindeutige Entscheidung



I



II

für eine der beiden Formeln durch Molekulargewichtsbestimmung war uns bisher nicht möglich[4]). Der direkte Beweis für das Vorliegen von Verbindung I in dem Kondensationsprodukt sollte daher durch die Synthese der N-Phenaceturylthiazolidincarbonsäure (I) auf einem anderen Weg erbracht werden.

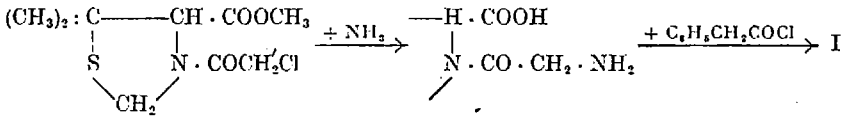
Bei der Umsetzung des 3-Chloracetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylesters mit Ammoniakwasser bei Raumtemperatur[5]) entstand nicht die entsprechende Aminoacetyl-Verbindung, die zu I phenacetyliert werden sollte. Unter Beteiligung der 4-ständigen Carbomethoxygruppe trat vielmehr Ringschluß ein unter Bildung des Diketopiperazins II. Die rückwärtige Aufspaltung des Diketopiperazins gelang nicht.

Auffälligerweise führte die analoge Umsetzung des N-Chloracetyl-S-benzyl-β,β-dimethylcysteins mit Ammoniakwasser in glatter Reaktion zu dem Aminoacetylderivat[6]). Die Bildung eines Diketopiperazinringes konnte in diesem Fall nicht beobachtet werden. Die Umsetzung wurde hierbei in der Wärme durchgeführt, nachdem in der Kälte kein Austausch des Chlors gegen die Aminogruppe erfolgt war.

[2]) Helv. **XXIX**, 1819, 1820 (1946).
[3]) A. 561, 36 (1948).
[4]) Die an verschiedenen Stellen (analytisches Labor. der Höchster Farbwerke, Labor. Fresenius und im eigenen analyt. Labor.) ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen gaben stark divergierende Werte.
[5]) A. 561, 34 (1948).
[6]) A. 561, 35 (1948).

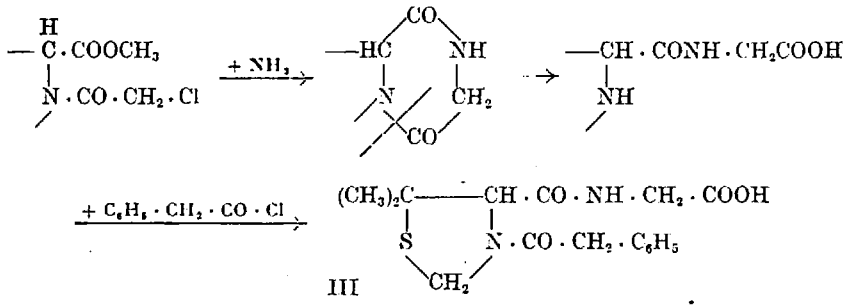
In der Annahme, daß in diesem Falle die Ringbildung infolge der hydrolysierenden Wirkung des Ammoniakwassers in der Wärme ausgeblieben war, versuchte ich unter Hintansetzung der Bedenken, die sich aus der Labilität des Thiazolidinringes ergeben, nun auch die Umsetzung des 3-Chloracetyl-5,5-dimethyl-4-carbonsäuremethylesters mit Ammoniakwasser unter denselben Versuchsbedingungen. In der Tat blieb die Diketopiperazinbildung praktisch aus. Von der Verbindung II, die sich durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser auszeichnet, waren nur Spuren isolierbar.

Die dabei als Hauptprodukt entstandene, leicht wasserlösliche Base, konnte mit Phenacetylchlorid zur Umsetzung gebracht werden. Das schön kristallisierende Reaktionsprodukt war in Wasser schwer, in Natriumbicarbonatlösung leicht löslich, was auf das Vorhandensein einer freien Carboxylgruppe hindeutete. Naheliegend war, ihm die Konstitution der N-Phenaceturyl-dimethylthiazolidincarbonsäure zu erteilen, entstanden nach folgendem Reaktionsschema:



Auffällig mußte bei dieser Deutung des Reaktionsverlaufes die restlose Verseifung der 4-ständigen Estergruppe durch das wäßrige Ammoniak erscheinen. Weiterhin gelang es, Verbindung II unter denselben Versuchsbedingungen, durch Erhitzen mit wäßrigem Ammoniak, in eine Base überzuführen, die nach ihrer Phenacetylierung zu einer mit dem obigen Produkt identischen Säure führte.

Damit war Veranlassung gegeben, noch einen anderen Reaktionsverlauf anzunehmen:

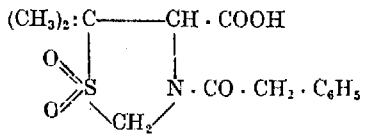


Ein derartiger Reaktionsverlauf war denkbar bei Annahme einer intermediären Bildung eines Diketopiperazinringes, dessen amidartige Bindung mit dem Thiazolidinrest während der Umsetzung unter Ring-

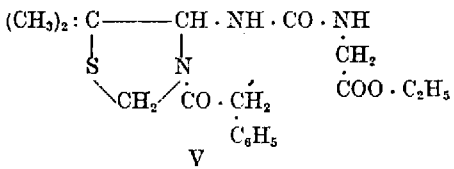
sprengung gelöst wird, wobei eine peptidische Seitenkette an der Carboxylgruppe des Penicillaminrestes entstünde.

Eine Entscheidung zwischen Formel I und III konnte erbracht werden mit einer durchsichtigen Synthese von III. Als einfachster Weg erschien uns die Umsetzung des Chlorids der 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure mit Glycin oder ihrem Ester. Die Versuche scheiterten an der Unzugänglichkeit dieses Chlorids. Bei Verwendung der Chloride, sowohl des Phosphors als auch des Schwefels, konnten nur amorphe, chlorhaltige Produkte erhalten werden, die nicht als Chloride zu charakterisieren waren.

Zur Stabilisierung des Thiazolidinringes wurde das entsprechende Sulfon der 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (IV) dargestellt, durch Oxydation der Säure mit H_2O_2 in Eisessig nach der Methode von Schubert[7]). Das Chlorid des Sulfons sollte mit Glycin zur Umsetzung gebracht und das Reaktionsprodukt mit dem Sulfon von III, das ebenfalls hergestellt wurde, verglichen werden. Auch hier führten die Versuche zur Darstellung des Chlorids von IV nicht zu einem gut definierten Produkt. Die erhaltene amorphe, chlorhaltige Substanz erwies sich als nicht einheitlich.



IV



V

Eine beliebte Methode zum Aufbau von Peptidketten besteht in der Umsetzung von Säureaziden mit Aminosäuren. Für die Darstellung von Verbindung III war das 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäureazid mit Glycin oder dessen Ester zur Umsetzung zu bringen. Sie führte zu einem schön kristallisierenden Produkt, das aber einen wesentlich höheren Stickstoffgehalt ergab, als der für Formel III berechnete Wert. Das Reaktionsprodukt hat die Konstitution einer Verbindung von der Formel V, entstanden aus dem Carbäthoxymethylisocyanat durch Anlagerung von Glycinester. Eine derartige Harnstoffbildung hatten Wettstein und Mitarbeiter[2]) bei einem Versuch zur Darstellung der Phenaceturyl-thiazolidin-carbonsäure durch Umsetzung von Phenacetursäureazid mit Thiazolidin-carbonsäure beobachtet.

Eine letzte Möglichkeit für die Darstellung von III erblickten wir in der direkten Einwirkung der 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidincarbonsäure auf Glycinester in Gegenwart von Phosphortrichlorid nach einer für die Darstellung von Aryliden der 2.3-Oxynaphtoesäuren

[7]) Am. Soc. 59, 203 (1937).

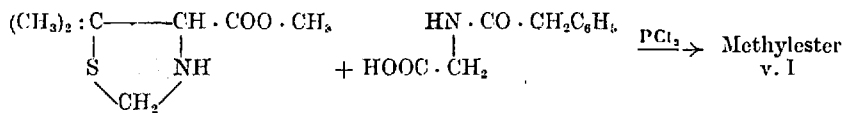
(Naphtol AS-Komponenten) bekannten Methode. Unter diesen Versuchsbedingungen gelangten wir in außerordentlich glatter Reaktion und guter Ausbeute zu dem schön kristallisierenden Äthylester der Verbindung III. Der Ester erwies sich als identisch mit dem Ester der Säure, die durch Umsetzung des 3-Chloracetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylesters mit Ammoniak und anschließender Phenacetylierung entstanden war.

Damit war der Beweis für einen Reaktionsverlauf im Sinne der zweiten Formulierung erbracht. Der Diketopiperazinring wird an der amidartigen Verknüpfungsstelle mit dem Thiazolidinring unter Ablösung der Acylgruppe leicht gesprengt. Diese Feststellung steht in bemerkenswerter Analogie zu der Labilität der β-Laktamgruppe im Penicillin, die ebenfalls an dieser Stelle leicht aufgespalten wird.

Der eingeschlagene Weg zur Herstellung von Verbindung I hatte demnach nicht zu dem gewünschten Ziel geführt.

Unter Ausnutzung der bei der Herstellung von Verbindung III gemachten Erfahrungen versuchten wir nun auch die Umsetzung der freien Phenacetursäure mit der freien Base des 5,5-Dimethylthiazolidincarbonsäure-methylesters in Gegenwart von PCl_3 im indifferenten Lösungsmittel.

In der Tat gelangten wir in sehr glatter Reaktion und guter Ausbeute zu dem schön kristallisierenden Methylester der 3-Phenaceturyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure, der bei der Verseifung mit verdünnter Natronlauge zur freien Säure, Verbindung I, führte.



Es ist wohl anzunehmen, daß den Wasserstoffatomen der Methylengruppe im Glycinrest der 3-ständigen Phenaceturylgruppe von Verb. I die bei dem Phenacetursäureester bekannte Beweglichkeit geblieben ist. Dehydrierungsversuche, unter Anwendung auch biologischer Methoden, sind in Angriff genommen.

Mit der Darstellung von I ist auch die Frage nach der Konstitution des Kondensationsproduktes von N-Phenaceturyl-penicillamin mit Formaldehyd[3]) wahrscheinlich im Sinne der bimolekularen Formel entschieden, nachdem es im Schmelzpunkt und in seinen Eigenschaften von I wesentlich abweicht.

Bei der Ausführung der Versuche erfreute ich mich der Mitarbeit des Werkstudenten Herrn S. Rosenberger.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. M. Schmitt durchgeführt.

Versuche

(mit S. Rosenberger)

3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxoglycin (III)

15 g 3-Chloracetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure-methylesterchlorhydrat werden in einer Druckflasche mit 300 ccm conc. Ammoniak (d = 0,910 — 0,915) 16 Stunden auf 100° erhitzt. Die Chloracetyl-Verbindung geht dabei bis auf eine geringe Menge eines sirupösen Rückstandes in Lösung. Die Lösung wird mit Kohle filtriert und i. V. bei 40—50° auf etwa 30—40 ccm eingeengt; nach nochmaliger Filtration werden 10 ccm 2n-Natronlauge zugegeben und unter Eiskühlung und Rühren bei etwa 10° innerhalb von 10 Minuten gleichzeitig 9 ccm Phenacetylchlorid und weitere 45 ccm 2n-Natronlauge zugetropft. Die Lösung bleibt stets alkalisch. Die Temperatur steigt gegen Ende des Zutropfens auf 20°. Von einer geringen Fällung von Phenylacetamid wird abgesaugt und die Lösung unter Eiskühlung durch Zugabe von 5 ccm conc. Salzsäure schwach kongosauer gestellt. Dabei entsteht eine weiße, sirupöse Fällung, die nach Verrühren mit Äther und Reiben bald fest und kristallin wird. Nach dem Absaugen wird nochmals mit etwa 150 ccm Äther verrieben und abgesaugt. Rohausbeute 8,5 g.

Reinigung durch Umkristallisieren aus siedendem Wasser mit etwas Kohle. Stäbchen von Smp. 109—111°, nach scharfem Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 70° steigt der Smp. auf 125°.

$C_{15}H_{20}O_4N_2S$ (336) Ber. N 8,34 S 9,53
Gef. » 8,27 » 9,41

Darstellung von III aus dem Diketopiperazinderivat (II)

0,5 g von II werden im Druckreagenzglas mit 10 ccm conc. Ammoniak 16 Stunden auf 100° erhitzt. Die entstandene Lösung wird abgesaugt und i. V. bei 40—50° auf etwa 1 ccm eingeengt. Nach Zugabe von 2 ccm 2n-Natronlauge werden unter Eiskühlung und Umschütteln tropfenweise 0,3 ccm Phenacetylchlorid zugesetzt und die Lösung mit Salzsäure schwach kongosauer gestellt. Das ausgefallene sirupöse Produkt wird wie unter 1. aufgearbeitet und erweist sich im Schmelzpunkt als identisch mit der im vorhergehenden Versuch erhaltenen Säure.

Methylester von III. 3,3 g von Verbindung III werden in 100 ccm Essigester warm gelöst und nach Abkühlen der filtrierten Lösung 70 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 5,1 g Nitrosomethylharnstoff) zugegeben. Der Überschuß an Diazomethan wird nach mehrstündigem Stehen durch Ausschütteln mit 50proc. Essigsäure entfernt. Nach Ausschütteln mit 10proc. Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser wird die Lösung i. V. bei 40° bis zur Trockne eingedampft. Nach erneutem Aufnehmen in Essigester und Filtration der Lösung mit etwas Kohle fällt

aus der eingeengten Lösung bei Zugabe von Gasolin der Ester in Form eines dicken Kristallbreies aus. Prismatische Stäbchen vom Smp. 128—129°. Ausbeute 2,7 g.

$C_{17}H_{22}O_4N_2S$ (350) Ber. N 8,00 S 9,14
Gef. » 8,15 » 9,41

Äthylester von III. 1,7 g 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxoglycin werden in 50 ccm Essigester gelöst. Zu dieser Lösung werden 70 ccm einer ätherischen Diazoäthanlösung (aus 6 g Nitrosoäthylharnstoff) gegeben. Beim Eindampfen i. V. hinterbleibt der Ester als weiße, kristalline Masse. Das Rohprodukt wird aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Radial zusammengelagerte, zergliederte Prismen. Ausbeute an reinem Produkt 1,2 g. Smp. 140—142°.

$C_{18}H_{24}O_4N_2S$ (364) Ber. N 7,69 S 8,79 OC_2H_5 12,35
Gef. » 7,75 » 8,82 OC_2H_5 12,53

Synthese von III durch Kondensation von 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure mit Glycinäthylester

3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure

21 g 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure-chlorhydrat werden unter Erwärmen in etwa 300 ccm 10proc. Sodalösung gelöst. Die Lösung wird auf etwa +10° abgekühlt. Sodann werden unter Rühren und Kühlung mit Kältegemisch gleichzeitig innerhalb 25 Minuten 25 ccm Phenacetylchlorid und weitere 100 ccm 20proc. Sodalösung zugetropft. Endtemperatur +5°. Die Reaktion bleibt immer alkalisch. Es wird ohne weitere Kühlung noch 2½ Stunden lang gerührt, wobei das anfänglich in Form von kleinen Kügelchen suspendierte Phenacetylchlorid in Lösung geht. Die Lösung wird abgesaugt und mit etwa 50 ccm Salzsäure schwach kongosauer gestellt. Der ausgefallene weiße Sirup erstarrt nach mehrstündigem Stehen kristallin. Nach dem Zerkleinern und innigen Verreiben des Niederschlages in der Lösung wird abgesaugt und das Rohprodukt im Vakuum-Exsiccator gut getrocknet. Durch Auskochen mit etwa 750 ccm Gasolin wird überschüssige Phenylessigsäure entfernt. Das vorgereinigte Produkt wird in heißem Wasser unter Zusatz von etwas Alkohol gelöst und der Alkohol am Dampfbad weitgehend entfernt. Nach dem Abkühlen kristallisiert die Verbindung schön weiß aus. Langgestreckte, schieferartig abgesetzte Platten vom Smp. 145—146°. Ausbeute 23,5 g.

$C_{14}H_{17}O_3NS$ (279) Ber. N 5,02 S 11,47
Gef. » 4,95 » 10,80

Methylester. 14 g 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure werden in 375 ccm Essigester unter Erwärmen gelöst, wieder abgekühlt und mit 375 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 26 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird die Lösung mit 50proc. Essigsäure, mit 10proc. Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Essigesters i. V. verbleibt der Ester zunächst als Sirup, der nach einigem Reiben kristallin erstarrt. Reinigung durch Lösen in wenig heißem Methanol und langsamer Zugabe von Wasser zu der mit Kohle filtrierten Lösung. Das zunächst ölige Produkt erstarrt beim Reiben kristallin. Prismatische Nadeln vom Smp. 58—61°. Ausbeute 13 g.

$C_{15}H_{19}O_3NS$ (293) Ber. N 4,78 S 10,92
Gef. » 5,07 » 10,92

2,8 g 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure werden unter Zusatz von 1,7 g Glycinäthylester (freie Base) in 35 ccm absolutem Benzol suspendiert und 1,4 g Phosphortrichlorid zugegeben. Das Gemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren am Rückflußkühler 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Unter merklicher HCl-Abspaltung tritt allmählich Lösung ein, wobei eine geringe Gelbfärbung zu beobachten ist. Die von einem geringen Bodensatz heiß abfiltrierte Lösung wird i. V. bei 40—50° zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Natriumbicarbonatlösung digeriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser erhält man den Äthylester von Verbindung III in reiner Form. Er erweist sich auf Grund seines Schmelzpunktes (140—142°) und seiner Kristallform als identisch mit dem aus Verbindung III mittels Diazoäthan erhältlichen Ester. Der Mischschmelzpunkt mit letzterem gibt keine Depression. Ausbeute 1,2 g.

$C_{18}H_{24}O_4N_2S$ (364) Ber. N 7,69 S 8,79
Gef. » 7,44 » 8,40; 9,06

Sulfon des 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxoglycins

3,36 g dieser Verbindung werden in 40 ccm über Chromtrioxyd destilliertem Eisessig unter schwachem Erwärmen gelöst. Zu der abgekühlten Lösung werden 2,44 ccm einer 30,5proc. Wasserstoffperoxydlösung gegeben. Nach einwöchigem Stehen wird die Lösung filtriert, i. V. bei 40° bis zur Sirupkonsistenz eingeengt und mit etwa 10 ccm Äther digeriert. Beim Anreiben des Rückstandes mit wenig Wasser erstarrt die Masse kristallin. Reinigung durch zweimaliges Umkristallisieren aus siedendem Wasser. Rechteckige Täfelchen. Ausbeute 1 g. Smp. 157—158°, unter Rotfärbung und Zers.

$C_{16}H_{20}O_6N_2S$ (368) Ber. N 7,61 S 8,69
Gef. » 7,45 » 8,37

Methylester. 1,85 g des obigen Sulfons werden in 30 ccm Essigester gelöst und mit 34 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 2,6 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich der Ester in Form eines feinen, kristallinen Niederschlages ab, von dem nach Stehen über Nacht abgesaugt wird. Umkristallisiert aus Essigester. Monokline Prismen vom Smp. 171—172°. Ausbeute 1,35 g.

$C_{17}H_{22}O_6N_2S$ (382) Ber. N 7,33 Gef. N 7,46

Sulfon der 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (IV)

2,79 g 3-Phenacetyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure werden in 40 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung werden 2,44 ccm einer 30,5proc. Wasserstoffsuperoxydlösung zugegeben. Nach 5tägigem Stehen beginnt sich das Sulfon in Form langer, weißer Nadeln abzuscheiden. Der Niederschlag wird nach weiterem 2tägigem Stehen abgesaugt. Umkristallisiert aus Wasser. Ausbeute 1,8 g. Smp. 194—195° unter Gasentwicklung.

$C_{14}H_{17}O_5NS$ (311) Ber. N 4,50 S 10,28
Gef. » 4,61 » 10,48

Methylester. 0,77 g des obigen Sulfons werden in 15 ccm Essigester mit 17 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 1,3 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Kurz nach dem Zusammengeben fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der nach dem Stehen über Nacht abgesaugt wird. Aus Essigester langgestreckte, prismatische Stäbchen vom Smp. 163°. Ausbeute 0,6 g.

Hydrazid und Azid der 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure

20 g 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylester (aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates durch Fällen mit Pyridin) werden in etwa 100 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 9 ccm wasserfreiem Hydrazin versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden am Rückflußkühler bei Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Absaugen wird die Lösung i. V. bei 40—60° bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach Abkühlen und Stehen über Nacht wird der Sirup mit Äther bei gleichzeitiger Kühlung mit einem Kältegemisch angerieben. Der Rückstand erstarrt zu einem Brei weißer Kristalle. Nach Zugabe einer weiteren Menge Äther wird filtriert und das Rohprodukt aus Essigester umkristallisiert. Radial zusammengelagerte, zergliederte Prismen vom Smp. 143—144° unter beginnender Gasentwicklung. Ausbeute 8 g.

$C_6H_{13}ON_3S$ (175) Ber. N 24,00 S 18,28
Gef. » 24,19 » 18,28

5 g des Hydrazids und 3 g Natriumnitrit werden in 70 ccm Wasser gelöst und die Lösung auf 0° abgekühlt. Tropfenweise werden unter Umrühren und Kühlung mit Kältegemisch 11,2 ccm Eisessig zugesetzt, wobei die Temperatur nicht über 2° steigen darf. Es entsteht dabei eine milchige Suspension, die sich beim Reiben und Kühlen nach einiger Zeit zu einem gelben Öl zusammenballt. Nach einstündigem Stehen bei 0° wird das Öl aus der wäßrigen Flüssigkeit mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. V. abgezogen. Das *Azid* hinterbleibt als schwach gelblich gefärbter Sirup. Ausbeute gegen 3 g. Wegen seiner Zersetzlichkeit wurde für die folgende Umsetzung das Rohprodukt verwendet.

Umsetzung des Azids mit Glycinäthylester (V)

1,5 g des obigen Azids werden in 2,5 ccm trockenem Chloroform gelöst und in eine Lösung von 2 g Glycinäthylester in 2 ccm Chloroform langsam eingetropft (5 Minuten). Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch unter geringer Gasentwicklung deutlich Nach eintägigem Stehen wird das Chloroform teilweise abgedunstet, worauf beim Verreiben ein dicker Kristallbrei entsteht, der in Gasolin weiter aufgeschlämmt und abfiltriert wird. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Alkohol kristallisiert V in Form von Stäbchen vom Smp. 160—161°. Ausbeute 1 g.

$C_{10}H_{19}O_3N_3S$ (261) Ber. N 16,09 S 12,26 OC_2H_5 17,23
Gef. » 15,81 » 11,59 OC_2H_5 16,74

3-Phenaceturyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylester (Methylester von I)

1 g Phenacetursäure und 0,9 g 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylester (freie Base) werden in etwa 50 ccm absolutem Benzol suspendiert und mit 0,5 ccm Phosphortrichlorid versetzt. Die Mischung

wird dann unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei alsbald eine gelbliche Lösung unter merklicher HCl-Abspaltung entsteht. Nach Filtration der warmen Lösung von einem geringen sirupösen Bodensatz wird das Benzol i. V. bei 40—50° verdampft. Der zähe Abdampfrückstand wird mit 10proc. Natriumbicarbonatlösung unter Kühlen verrieben, wobei er kristallin erstarrt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser wird er mit 5proc. Essigsäure verrieben, wieder mit Wasser gewaschen, abgesaugt und im Vakuum-Exsiccator getrocknet. Aus Benzol/Gasolin umkristallisiert rein weiße Kristalle vom Smp. 97—98°. Ausbeute 1,4 g.

$C_{17}H_{22}O_4N_2S$ (350) Ber. N 8,00 S 9,14 OCH_3 8,86
Gef. » 8,01 » 9,30 OCH_3 8,99

3-Phenaceturyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (I)

2 g des Esters werden in 20 ccm Alkohol gelöst, mit 10 ccm 2n-Natronlauge versetzt und die Lösung ¾ Stunden am Dampfbad erhitzt (Rückflußkühler). Dann wird der Alkohol i. V. bei etwa 30° weitgehend abgedampft und die alkalische Flüssigkeit unter Eiskühlung mit conc. Salzsäure schwach kongosauer gestellt. Der ausgefallene Sirup wird nach mehrstündigem Stehen (schneller beim Verreiben) fest. Nach dem Absaugen wird das Rohprodukt aus möglichst wenig siedendem Methanol umkristallisiert. Rein weiße Kristalle vom Smp. 162—163°. Ausbeute etwa 1 g.

$C_{16}H_{20}O_4N_2S$ (336) Ber. N 8,34 S 9,53
Gef. » 8,39 » 9,67

3-Hippuryl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylester

0,9 g Hippursäure und 0,9 g 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylester werden in etwa 50 ccm abs. Benzol suspendiert und mit 0,5 ccm Phosphortrichlorid versetzt. Die Mischung wird dann unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei unter merklicher HCl-Abspaltung eine gelblich gefärbte Lösung entsteht. Sie wird nach dem Erkalten filtriert und das Benzol i. V. bei 40—50° verdampft. Der zähe Rückstand zerfällt beim Abkühlen und Anreiben mit Gasolin kristallin. Er wird dann nacheinander mit Äther, verd. Salzsäure, Wasser, 10proc. Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser digeriert, jeweils abgesaugt und aus heißem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute etwa 1 g. Smp. 137—138° u. Zers.

$C_{16}H_{20}O_4N_2S$ (336) Ber. N 8,34 S 9,53
Gef. » 8,31 » 9,80

Künstliche organische Hochpolymere IV[1])

Neue lineare Hochpolymere mit Superpolyamid-Eigenschaften

Von *Karl Macura* und *Th. Lieser*

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Halle/S. und dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.)

(Eingegangen am 30. Mai 1949)

Nachdem die grundlegenden Arbeiten von W. H. Carothers zu den bedeutungsvollen Superpolyamiden geführt hatten, lagen die Bemühungen der Chemiker auf der Hand, andere Gruppierungen zu finden, die den zuerst gefundenen gleichwertig sind.

Der nächste Fortschritt bestand in dem Vorschlag, Diisocyanate mit Dialkoholen oder Diaminen zur Umsetzung zu bringen[2]), womit als charakteristisches Verbindungsglied —O—CO—NH—, die Urethangruppe eingeführt wurde.

Dieses Polyadditions-Verfahren führte mit Diaminen nicht zu den erwarteten linearen Polyharnstoffen mit der charakteristischen Verbindungsgruppe —NH—CO—NH—, weil die Wasserstoffatome mit Isocyanaten unter Bildung vernetzter, daher unschmelzbarer Polyharnstoffe weiter reagieren.

Zu rein linearen Hochpolymeren mit der Harnstoffgruppierung gelangt man jedoch, wenn man Diazide höherer Paraffin-dicarbonsäuren, z. B. der Azelain- und Sebazinsäure mit Wasser verkocht[1]). Hiernach entstehen Polymethylen-harnstoffe, deren Schmelzbarkeit, Kaltverstreckbarkeit und Reißfestigkeit jeden Zweifel an ihrer linearen Konstitution ausschließen[3]).

Es erschien uns reizvoll, systematisch nach neuen typischen Gruppen zu suchen und deren Einfluß auf die Natur der Hochpolymeren zu studieren In der vorliegenden Abhandlung ist die Gewinnung eines derartigen „Nylonids" mit neuer typischer Gruppe, der ersten ringförmigen, beschrieben und deren Einfluß auf die Natur der Hochpolymeren erörtert[3a]).

---

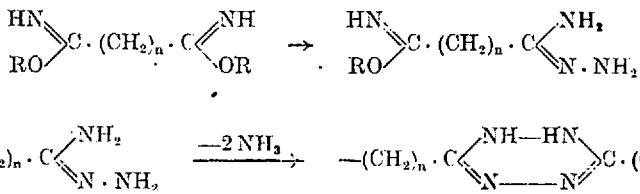
[1]) III. Mitteil. A. 556, 127 (1944).

[2]) Th. Lieser und Karl Macura, A. 548, 226 (1941); Otto Bayer, Ang. Chem. A. 59, 257 (1947). A. 549, 286; Th. Lieser A. 550, 301.

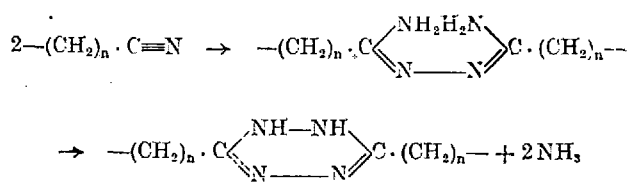
[3]) Da nach diesem Verfahren tatsächlich nur lineare Polyharnstoffe entstehen, ist die Bemerkung Otto Bayers (l. c. S. 263 unten) nicht verständlich.

[3a]) Als deutsche Patentanmeldung eingereicht im Herbst 1942. Siehe auch: Allgemeene Kunstzijde Unie N. V. Niederlande F. P. 919250 (21,12. 1945 u. 3. 3. 1947), F. P. 919251 (21. 12. 1945, 4. 3. 1947).

Die Darstellung dieses neuen Hochpolymeren nahm ihren Ausgang zunächst von der Umsetzung von *Diimino-dicarbonsäure-estern* mit *Hydrazin*. Durch Kondensation von z. B. Diimino-sebacinsäure-ester mit Hydrazin bzw. Hydrazinhydrat bei höherer Temperatur gelangte man zu hochmolekularen farblosen Stoffen, die in der Schmelze gutes Fadenziehvermögen, Kaltverstreckbarkeit und beträchtliche Festigkeit aufwiesen. Der Reaktionsverlauf kann analog A. Pinner[4]) folgendermaßen formuliert werden:



Bald danach wurde auch die Umsetzung von Dinitrilen mit Hydrazin in den Kreis der Versuche einbezogen. Die Umsetzung, die zu ähnlichen Produkten führte, kann gemäß den an monofunktionellen Nitrilen näher studierten Reaktionen auf zweierlei Weise gedeutet werden. Einmal nach Curtius, Darapsky und Müller[5]), wonach Dihydrotetrazine aus Dihydrazidinen im Sinne des folgenden Schemas entstehen:

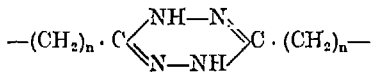


und nach Müller und Herrdegen[6]), entsprechend der Pinnerschen Auffassung über die Bildung von Dihydrotetrazinen aus Monohydrazidinen, wie dies schon oben formuliert wurde.

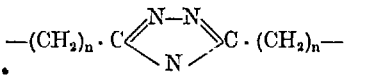
Außer der hier zunächst in Betracht gezogenen Konstitutionsmöglichkeit, Entstehung von 1,2-Dihydrotetrazinen, besteht nun noch eine weitere Möglichkeit, die die Bildung von Isomeren des Dihydrotetrazins betrifft und die nicht unmittelbar aus den Zwischenprodukten sich

[4]) Ber. 27, 984, 3273 (1894); Ber. 28 465 (1895); Ber. 30, 1871, 2010 (1897); A. 297, 221 (1897); A. 298, 1 (1897).
[5]) Ber. 48, 1621 (1915).
[6]) J. pr. Chem. II 102, 130.

bilden, sondern sekundär aus 1,2-Dihydrotetrazinen durch Umlagerung bei höheren Temperaturen hervorgehen.



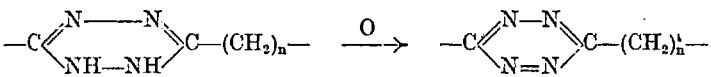
I



II

Zur Entscheidung unter diesen drei Möglichkeiten lieferte zunächst das Studium der Literatur einen Beitrag, und soweit man die diesbezüglichen Arbeiten übersehen kann, dürfte sich die Auffassung Bülows[7]), wonach die anfänglich benutzte Formulierung der Reaktionsprodukte als Isodihydrotetrazine zu verlassen sei zugunsten der Deutung als 4-N-Amino-1,2,4-triazole, allgemein durchgesetzt haben. Dieser Formulierung wäre daher aus Analogiegründen der Vorzug zu geben auch bei der Deutung der Reaktionsweise der Bifunktionellen sowie in Würdigung der folgenden Beobachtung.

Die bei mäßig hoher Temperatur erhaltenen Polymerisate, „Vorkondensate", färben sich bei längerem Stehen an der Luft dunkelrot. Das Auftreten solcher farbiger Verbindungen deutet auf das Vorliegen symm. 1,2,4,5-Tetrazin-Ringsysteme in den aufgebauten Fadenmolekülen in Analogie zu in der Literatur beschriebenen 1,2,4,5-Tetrazin[8]), 3,6-Dimethyl-tetrazin[9]), 3,6-Diphenyl-tetrazin[10]), die sich von den entsprechenden 1,2-Dihydrotetrazinverbindungen durch Oxydation ableiten. In unserem Falle:



Es bestand nun noch die Möglichkeit, daß auch bei den hochkondensierten Produkten, bei denen allgemein das Auftreten farbiger Tetrazinverbindungen nicht mehr beobachtet wurde, Dihydro-tetrazine vorliegen, daß diese aber in den im makromolekularen Verband erwartungsgemäß sich bildenden Molekülbündel durch Nebenvalenzkräfte so stark blockiert werden, daß sie den sonst leichten Übergang zu Tetrazinen nicht mehr vollziehen.

---

[7]) Ber. 39, 2618, 4106 (1906); vgl. auch Stollé J. prakt. Chem. 2, 75, 94, 416 (1907); 2, 73, 277 (1907); Curtius, Darapsky und Müller, Ber. 40, 1470 (1907), Busch, Ber. 40, 2093 (1907).

[8]) Curtius, Darapsky und Müller, Ber. 40, 84.

[9]) Curtius, Darapsky und Müller, Ber. 48, 1633.

[10]) A. Pinner, Ber. 27, 984, 3273; J. prakt. Chem. 102, 113.

Um einen Einblick in die Konstitutionsverhältnisse der Kondensate aus Bifunktionellen zu gewinnen, prüften wir die Verhältnisse bei den Monofunktionellen. Bereits Curtius, Darapsky und Müller haben bei unsubstituierten Dihydro-tetrazin[11]) und dann bei Dimethyl-dihydrotetrazin[12]) festgestellt, daß deren thermischer Beständigkeitsbereich unterhalb dem des entsprechenden N-Aminotriazols lag. Beim Schmelzen gehen die Dihydro-tetrazine unter Ringverengung in die thermisch beständigeren N-Amino-triazole über.

Um nun zu prüfen, wie weit überhaupt Dihydro-tetrazine bei der Einwirkung von Hydrazin auf aliphatische Nitrile unter den für die Kondensation der Hochpolymeren gültigen Bedingungen entstehen, stellten wir eine Anzahl von Modellversuchen an. Diese, mit Aceto-Propio-, Butyro-, Valero- und Capro-nitril ausgeführten Versuche ergaben, daß unter den von uns benötigten Reaktionsbedingungen (10std. Erhitzen bei 200—220° im Rohr) in keinem Falle Dihydrotetrazine mehr vorhanden sind. Bereits bei den Kondensationen, ausgehend von Valero- und Butyro-nitril, die bei 140—150° durchgeführt wurden, konnte Tetrazinbildung durch Oxydation mit salpetriger Säure nicht mehr nachgewiesen werden. Es scheint demnach so zu sein, daß der therm. Beständigkeitsbereich der bei der Einwirkung von Hydrazin auf Nitrile auftretenden Dihydrotetrazine um so tiefer liegt, je weiter man in der homologen Reihe der Nitrile zu den höheren Gliedern ansteigt. Hieraus wäre zu folgern, daß auch bei Dinitrilen aliphatischer Dicarbonsäuren die Verhältnisse ähnlich liegen und bei der Kondensation von Adipin- und Sebacinsäure-nitril, bei denen die Polymethylenketten verhältnismäßig lang sind, Dihydrotetrazine oberhalb 200° nicht mehr entstehen.

Aus diesen Gründen stehen wir nicht an, die aus Alkyldiiminoäthern bzw. Alkyldinitrilen und Hydrazin erhaltenen Hochpolymeren mit Superpolyamid-Eigenschaften als *Polyalkylen-4-N-amino-1,2,4-triazole* aufzufassen. Die schlüssige Beweisführung, an Hand organisch-präparativer oder physikalischer Methoden, behalten wir uns vor.

Nach dieser Diskussion der Konstitutionsfrage war noch eine Überlegung anzustellen bezüglich der Erscheinungen, welche die Hochpolymeren mit Superpolyamid-Natur zeigen, insbesondere die der Kaltverstreckbarkeit mit einer deutlich ausgeprägten Streckgrenze und die dadurch bewirkte Verfestigung der Fäden. Es liegt nahe, auch hierfür die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke verantwortlich zu machen, in ähnlicher Weise, wie das R. Brill[13]) bei den Superpolyamiden getan hat, wenngleich in unserer II. Mitteilung[14]) gezeigt werden konnte, daß die Eigenschaften der Kaltverstreckbarkeit nicht notwendigerweise an das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke geknüpft sein müssen. Die Konstitution der Polyalkylen-

[11]) Ber. 40, 822 (1907).
[12]) Ber. 48, 1624 (1915).
[13]) Naturw. 29, 220 (1941).
[14]) A. 556, 114 (1914).

aminotriazole läßt die Ausbildung von N—H—N-Brücken zu, etwa jeweils von der NH_2-Gruppe einer Einheit zum tertiären Stickstoff der Einheit einer andern Fadenmolekel.

Möglicherweise sind auch beide H-Atome der NH_2-Gruppe an einer Wasserstoffbrücke beteiligt. Mit dieser Annahme in Übereinstimmung stehen die starken Assoziationserscheinungen, die W. Hückel[15]) bei den heterocyclischen Ringsystemen, wie z. B. Imidazol und seinen Derivaten, beschrieben hat.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Adipin- bzw. Sebacin-diimidoäthern mit Hydrazin

Bei der Darstellung der für unsere Umsetzungen benutzten Adipin- und Sebacinsäurediiminoäthylester bedienten wir uns des von E. Schmidt[16]) zur Herstellung von Iminoäthern aus Nitrilen beschriebenen allgemein gültigen Verfahrens. In ein weites Einschmelzrohr wurde mittels eines bis fast auf den Boden reichenden langstieligen Trichters das entsprechende Dinitril, dann die äquimolekulare Menge über Na destillierten Alkohols eingefüllt, worauf mit soviel über Na getrockneten Petroläthers nachgespült wurde, als einer etwa 5 cm hohen Schicht entsprach. Dann wurde mit Eis-Kochsalz gekühlt, wodurch sich die Lösung entmischte, so daß der über dem Nitril schwimmende Petroläther einen gewissen Schutz gegen Feuchtigkeit bildete. Durch ein bis auf den Boden reichendes, mit einem Kork in das Einschmelzrohr eingesetztes Rohr wurde dann scharf getrockneter Chlorwasserstoff so lange eingeleitet, bis die Flüssigkeit zu einer weißen Kristallmasse erstarrte. Das zugeschmolzene Rohr blieb noch etwa 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, die erhaltene Kristallmasse wurde mit Petroläther in einer Kristallisierschale verrieben, wiederholt mit abs. Äther behandelt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Zur Gewinnung der freien Iminoäther wurde das Chlorhydrat in eine mit Äther überschichtete, tiefgekühlte, etwa 30proc. K_2CO_3-Lösung eingetragen. Dann wurde 3mal ausgeäthert, die ätherische Lösung 2mal mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand i. V. bei 1 mm Hg fraktioniert. Die so erhaltenen Diiminoäther, Adipinsäurediiminoäthyläther Sdp./1 mm 84°, Sebacinsäurediiminoäthyläther Sdp./1 mm 146° sind ölige, wasserklare, in wäßrigen Lösungen stark alkalisch reagierende Flüssigkeiten, leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol und Aceton. Durch Stehen an der Luft zersetzen sie sich leicht unter Gelbfärbung.

Von den zahlreichen Versuchen, durch Kondensation von Diiminoäthern mit Hydrazin zu Poly-aminotriazolen zu gelangen, lieferte die thermische Kondensation die besten Resultate. Es genügt dabei, die entsprechenden Reaktionspartner im äquimolekularen Mengenverhältnis oder unter Zusatz eines Überschusses an Hydrazin oder Hydrazinhydrat unter Atmosphärendruck im N_2-Strom zu erhitzen.

5 g Sebacinsäure-diiminoäthylester wurden mit 3 g Hydrazinhydrat im N_2-Strom zusammengebracht. Ohne zu erwärmen, setzte bald eine starke Reaktion ein, unter Aufsteigen kleiner Bläschen von Ammoniak und teilweiser Alkoholabspaltung. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde langsam erhitzt. Bei etwa

[15]) W. Hückel, Datow und Simmersbach, Z. phys. Ch. A. 186, 129 (1940).
[16]) Ber. 47, 2546 (1914).

90—110° trat lebhaftes Aufschäumen des flüssigen Reaktionsgemisches ein, wobei gemäß der zu erwartenden Reaktionsphasen reichliche Alkohol- und NH_3-Abspaltung beobachtet wurde. Die anfangs klare Reaktionsmasse begann sich nach weiterem Erhitzen auf 135—140° zu trüben. Der hierbei auftretende Niederschlag wurde immer kompakter, und das Reaktionsgemisch erstarrte dann zu einer weißen Masse. Charakteristisch ist die Beobachtung, daß sich dieses „*Vorkondensat*" — wie wir dieser Art erhaltene Produkte in der Beschreibung auch weiterhin bezeichnen wollen — durch längeres Stehen an der Luft tiefrot färbte.

Nach dem Reinigen durch Umfällen aus Äthanol mit Äther und Trocknen bei 110° wurde ein weißes, amorphes Pulver erhalten, der N-Gehalt lag jedoch mit 21,86% weit unterhalb des für das Grundmolekül von Polyalkylen-N-Aminotriazolen berechneten Wertes von 28,58% N. Offensichtlich ist durch diesen Kondensationsvorgang nur ein niedermolekulares Produkt entstanden, da auch beim Erhitzen desselben im N_2-Strom auf 200—210° keine viskose Schmelze erhalten werden konnten und diese nach etwa 2stündigem weiteren Erhitzen sich vollständig dunkel färbte. Wurde das gereinigte Vorkondensat längere Zeit an feuchter Luft gelassen oder mit $NaNO_2$ in Eisessig bei Eiskühlung behandelt, so traten auch dann mehr oder minder stark rote Verfärbungen ein.

Ganz andere Resultate wurden erzielt, als versucht wurde, solche Vorkondensate durch Lösen in hochsiedenden Solventien, etwa durch 1—2stündiges Erhitzen derselben in der gleichen Menge m-Kresol oder Xylenolen und Fällen der erhaltenen Lösungen mit Äther, zu reinigen. Auch hier wurden weiße, amorphe Körper erhalten, bei denen im Gegensatz zu den aus Äthanol umgefällten Produkten alle Anzeichen eines ausgesprochenen hochmolekularen Aufbaues vorhanden waren:

1. Verringerung der Löslichkeit in Methanol und Äthanol;
2. eine bei höheren Temperaturen (240—270°) auftretende Schmelzbarkeit.

Wurden die Produkte im N_2-Strom über ihren Schmelzpunkt erhitzt, so konnten tatsächlich viskose Schmelzen erhalten werden, aus denen sich im geeigneten Moment Fäden ziehen ließen, die jedoch sehr uneinheitlich waren und nur in vereinzelten Fällen sich kalt verstrecken ließen. Bei Fortsetzung des Erhitzens fand anscheinend weitere Umsetzung statt, denn die viskosen Schmelzen wurden immer fester und es entstanden in der Hitze gummiartige, zähe, mit zahlreichen Gasbläschen durchsetzte Massen, die sich durch völlige Unlöslichkeit in organischen Solventien auszeichneten und selbst von konz. HCl und Eisessig in der Hitze nur schwer angegriffen wurden. Die N-Werte der aus der Schmelze gezogenen Fäden von 27,53%, 27,23% entsprachen schon eher dem für das Poly-aminotriazol berechneten Wert von 28,54% N. Eine auf Tetrazine deutende Färbung der einmal geschmolzenen Produkte durch Stehen an der Luft oder durch Behandeln mit $NaNO_2$ in Eisessig wurde nicht mehr beobachtet.

In weiteren Versuchen gelang es einheitliche Fäden dadurch zu erzielen, daß man die aus m-Kresol mit Äther ausgefällten Produkte im N-Strom etwa ½ Stunde unter Rückfluß erhitzte und nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch weiteres Erhitzen unter Atm.-Druck im N-Strom oder i. V. von 1 mm aus der zurückbleibenden klaren viskosen Schmelze bei 250—260° Fäden zog. Die Fäden, die jedoch noch einen geringen Rest von m-Kresol enthielten, waren gleichmäßig, gut kalt verstreckbar und von guter Reißfestigkeit.

Zu ähnlichen gut fadenziehenden Schmelzen gelangte man auch, wenn man die Vorkondensate ohne vorherige Reinigung direkt in etwa der gleichen Menge m-Kresol bei ca. 180° löste, dann bei Siedehitze unter Rückfluß im N_2-Strom

etwa 1—2 Stunden erwärmte und nachher durch weiteres Erhitzen unter Atm.-Druck im N_2-Strom oder i. V. das Lösungsmittel entfernte. Der N-Gehalt der aus der Schmelze durch Ausfällen mit Äther erhaltenen Produkte näherte sich stark dem für das Poly-aminotriazol berechneten Wert.

Bei den Kondensationen von Diimino-adipin-diäthylester mit Hydrazin oder Hydrazinhydrat konnte ein ähnlicher Reaktionsverlauf beobachtet werden. Unerwartet und dem Kondensationsverlauf nach unerklärlich war die häufig gemachte Beobachtung, daß die anfangs löslichen Vorkondensate schon durch bloßes Erhitzen im N_2-Strom bis etwa 180—220°, ohne dabei sichtlich zu schmelzen, völlig unlöslich in organischen Solventien geworden waren.

Um gut fadenziehende Schmelzen zu erhalten wurde so verfahren, daß die im Augenblick des Erstarrens bei etwa 120—140° erhaltenen, noch löslichen Vorkondensate ohne vorherige Reinigung mit der gleichen Menge m-Kresol versetzt und durch weiteres langsames Erhitzen bis etwa 200° zur Lösung gebracht wurden. Nach 2stündigem Sieden der Kresollösung unter Rückfluß und darauf folgendem Entfernen des Lösungsmittels bis auf einen geringen Rest wurden auch hier viskose, wasserklare Schmelzen erhalten, aus denen dann kalt verstreckbare feste Fäden gewonnen werden konnten.

Die aus der Schmelze durch Behandeln mit Äther ausgefällten, amorphen, weißen Produkte hatten einen erst bei etwa 320—340° liegenden Erweichungspunkt. Eine klare Schmelze konnte nicht erzielt werden, die zum Teil geschmolzenen Massen zersetzten sich dann beim weiteren Erhitzen unter Dunkelfärbung. Der N-Gehalt lag hier etwas niedriger als der berechnete Wert von 40,55%, z. B. 37,43%, 37,08% N bei Kondensaten aus Hydrazin und 36,93% bei solchen aus Hydrazinhydrat.

Die Möglichkeit, daß bei derart geführten thermischen Kondensationen immerhin mit dem Verlust von Hydrazin durch eventuelle Zersetzung gerechnet werden kann, wurde auch berücksichtigt und daher wurde meist ein Überschuß an Hydrazin angewandt; doch scheinen auch bei Anwendung eines Überschusses an Hydrazin keine auffallenden Qualitätsunterschiede, insbesondere in bezug auf das Fadenziehvermögen der erhaltenen Produkte aufzutreten.

Einen wesentlich günstigeren Einfluß auf den Reaktionsverlauf hatte das Hydrazin, als man dasselbe auf ein nach üblicher Art erhaltenes Vorkondensat aus Diimino-sebacinsäure-diäthylester unter Druck im Bombenrohr einwirken ließ. 3 g eines bei 140—145° erstarrten Vorkondensates wurden mit 2 ccm Hydrazin 5 Stunden bei 180—190° erhitzt. Das Reaktionsprodukt, eine weiße, hornartige Masse, zeigte nach dem Umfällen aus m-Kresol mit Äther und Behandeln mit siedendem Äther einen Gehalt von 28,18% N in guter Übereinstimmung mit dem für Polyaminotriazol berechneten Wert von 28,84% und lieferte Schmelzen, die bei 260° fadenziehend waren. Die Fäden aus der durch vorheriges Lösen des Produktes in m-Kresol und Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Schmelze waren gut kalt verstreckbar und hatten einen hohen Festigkeitsgrad.

Entsprechend ausgeführte Versuche mit Vorkondensaten aus Diiminoadipindiäthylester führten zu keiner merklichen Verbesserung der Produkte: 2 g eines bei 120—135° erhaltenen Vorkondensates (Schmp. 210—218°) wurden mit 2 ccm Hydrazin bzw. 2,5 Hydrazinhydrat 4 Stunden im Bombenrohr bei 180—200° erhitzt. Die hierbei anfallenden, etwas blasigen Produkte wurden wie üblich aus m-Kresol mit Äther ausgefällt und mit siedendem Äther extrahiert. Sie hatten einen N-Gehalt von 35,46 und 32,00% N, also einen niedrigeren Wert als die Produkte, die ohne Zusatz von Hydrazin erhalten wurden. Die durch Lösen der Produkte in m-Kresol und Abdampfen des Kresols bis auf einen geringen Rest erhaltenen viskosen Schmelzen lieferten qualitativ keine besseren Fäden.

Umsetzung von Adipin- und Sebacinsäure-dinitril mit Hydrazin

Die Untersuchungen von Curtius, Darapsky und Müller[17]) an Acetonitril und Hydrazinhydrat haben gezeigt, daß das entsprechende Dimethyl-N-aminotriazol dann entsteht, wenn die beiden Komponenten unter Druck auf höhere Temperaturen erhitzt werden. Auch wir konnten auf Grund zahlreicher Versuche feststellen, daß man am ehesten zu den entsprechenden Polyalkylen-aminotriazolen gelangt, wenn die Kondensation wenigstens im Anfangsstadium unter Druck ausgeführt wurde. Diese Arbeitsweise läßt sich auch mit dem obigen Bildungsschema für N-aminotriazole in Einklang bringen. Es tritt nämlich klar zutage, daß die Anlagerung von Hydrazin an die Dreifachbindung des Nitrils zu Monohydrazidin unter Anwendung von Druck begünstigt wird, weniger erwünscht wird aber der Druck sein, wenn die Cyclisierung zu Dihydrotetrazinen einsetzt. Um hochmolekulare N-Aminotriazole zu erhalten, scheint es daher zweckmäßig, das sich abspaltende NH_3 aus der Reaktion zu entfernen.

Zunächst suchten wir uns durch eine Reihe von Versuchen einen Einblick in die für Polyalkylen-N-aminotriazole optimalen Reaktionsverhältnisse zu verschaffen. Wir verfuhren dabei so, daß wir die entsprechenden Dinitrile mit Hydrazin oder Hydrazinhydrat im Verhältnis 1 : 2, 1 : 2,5 und 1 : 3 im Bombenrohr stufenweise erhitzten und die Eigenschaften der hierbei anfallenden Produkte näher untersuchten.

Allgemein konnte beobachtet werden, daß erst beim Erhitzen auf über 150—160° bei Zimmertemperatur erstarrende Kondensate erhalten wurden, die dann mit steigender Temperatur bis etwa 200—230° immer mehr unlöslich z. B. in Methanol Äthanol und Äther wurden. Die Produkte wurden nach entsprechender Reinigung durch Erhitzen i. V. auf 200—210° in m-Kresol gelöst und aus der Schmelze nach Abdampfen des Lösungsmittels auf ihr Fadenziehvermögen geprüft. Von allen Produkten hatten jene, die aus dem Verhältnis 1 : 2,5 und 1 : 3 durch Erhitzen auf 200—230° entstanden sind, die besten fadenziehenden Eigenschaften. Die N-Werte näherten sich auch gut den für Polyaminotriazol berechneten Werten.

In den folgenden Tabellen sind die Erweichungspunkte und die N-Werte der Produkte zusammengestellt, die durch 10stündiges Kondensieren von 2 g Adiponitril bzw. 2 g Sebacinsäure-nitril mit der im Molverhältnis 1 : 2, 1 : 2,5 und 1 : 3 berechneten Menge Hydrazinhydrat erhalten wurden.

Tab. 1

Temp.	Adipinsäure-dinitril zu Hydrazinhydrat					
	1 : 2		1 : 2,5		1 : 3	
	Schmp.	% N	Schmp.	% N	Schmp.	% N
190—200°	202—214	35,27	201—211	31,95	228—234	37,85
200—210°	248—260	35,92	263—277	37,68	298—306	38,73
210—220°	250—261	36,58	307—313	37,49	293—311	37,35
220—230°	253—274	36,28	311—315	37,59	285—301	37,57
230—240°	183—196	35,60	274—283	35,12	253—262	35,33

[17]) Ber. 48, 1621 (1915).

Tab. II

	Sebacinsäure-dinitril zu Hydrazinhydrat					
	1 : 2		1 : 2,5		1 : 3	
190—200°	184—188	22,85	193—197	21,86	204—213	25,02
200—210°	183—190	21,71	206—219	25,90	234—248	28,52
210—220°	192—204	25,49	223—235	26,68	222—232	27,53
220—230°	188—204	22,83	221—226	26,03	218—228	27,01
230—240°	173—182	22,82	192—201	24,85	198—203	22,37

Die aus dem Komponenten-verhältnis 1 : 2,5 und 1 : 3 bei 200—230° erhaltenen Produkte zeigten die besten fadenziehenden Eigenschaften. Die N-Werte näherten sich auch am besten den für Polyaminotriazole berechneten Werten. Ein weiteres Erhöhen der Temperatur erwies sich schon als ungünstig, die Kondensate hatten dann glasartiges Aussehen und verstärkte Löslichkeit in organischen Solventien. Der N-Gehalt sinkt wieder ab, z. B. bei Kondensaten aus Adipinsäure-nitril bis etwa 35,12%, bei den aus Sebacinsäure-nitril bis 22,37% N. Ähnlich wie bei den Kondensaten aus Diiminoäthern lieferten auch diese Produkte keine gut fadenziehenden Schmelzen. Es war nur möglich, im Moment des Aufschmelzens mit dem Glasstab Fäden zu ziehen. Diese waren auch hier ziemlich uneinheitlich, wenn auch an manchen Stellen gut kalt verstreckbar und von hoher Reißfestigkeit. Durch längeres Erhitzen wurden dann gummiartige, mit Gasbläschen durchsetzte, leicht verfärbbare Massen erhalten, die in der Kälte spröde und brüchig waren. Wasserklare, hochviskose Schmelzen konnten jedoch leicht durch Lösen der Produkte in siedendem m-Kresol und Abdampfen des Kresols bis auf einen geringen Rest erhalten werden, aus denen auch gleichmäßige, gut kalt verstreckbare, und, besonders aus den Kondensaten von Sebacinsäure-dinitril, sehr reißfeste Fäden erhalten werden. Die bis dahin ausgeführten Kondensationen sind unter Variierung der Temperatur, sonst unter gleichbleibenden Verhältnissen ausgeführt worden. Es ließ sich aber feststellen, daß diese Verhältnisse sich leicht komplizierten, wenn auch andere Umstände geändert werden.

Ganz besonders deutlich wirkte sich eine Verkleinerung des Reaktionsraumes auf den Verlauf der Kondensation aus: 2 g Adiponitril und 1,8 g Hydrazin bzw. 2,8 g Hydrazinhydrat wurden z. B. einmal in einem 40 cm langen Bombenrohr, ein anderes Mal in einem um die Hälfte kürzeren Rohr 10 Stunden bei 200—210° erhitzt. Die im kleineren Reaktionsraum kondensierten und durch Umfällen aus m-Kresol in Äther gereinigten Produkte zeigten allgemein besseres Fadenziehvermögen als die in größerem Raum kondensierten. Der N-Gehalt der in kleinerem Raum anfallenden Kondensate entsprachen auch am besten den für Polyaminotriazole berechneten Wert: z. B. 38,6, 38,3 für Produkte aus Hydrazin und 37,42% N für die aus Hydrazinhydrat.

In weiteren Versuchen versuchten wir den schädigenden Einfluß des sich bildenden NH_3 insofern herabzumindern, als wir die Kondensationen durch stufenweises Erhitzen unter Druck ausführten: 2 g Adiponitril und 2,8 g Hydrazinhydrat wurden im Bombenrohr 3 Stunden auf 120° erhitzt. Vor jedem weiteren Erhitzen wurde das Rohr zwecks Ablassens des NH_3 geöffnet und unter N-Einleitung nachher wieder zugeschmolzen. Auf diese Weise wurde je 2 Stunden bei 150° und 180° und 5 Stunden bei 220° kondensiert. Nach dem Trocknen i. V. bei 150—200° wurde ein weißes, hornartiges Produkt erhalten, welches erst bei 320—330° erweichte, ohne dabei eine gut fadenziehende Schmelze zu liefern. Der N-Gehalt betrug 38,47%, statt des für Poly-aminotriazol berechneten Wertes von 40,55% N. Wurde das Kondensat im Stickstoffstrom bei 200 - 210° in m-Kresol (1 : 1) gelöst und bis

etwa 290° erhitzt, dann konnte eine viskose Schmelze erhalten werden, die auch kalt verstreckbare und reißfeste Fäden lieferte.

Analog ausgeführte Kondensationen von 2 g Sebacinsäure-nitril und 1,8 g Hydrazinhydrat gaben gleichfalls typisch hornartige Körper mit einem N-Gehalt von 28,43% und aus m-Kresol gut fadenziehende Schmelzen; die Fäden waren gleichmäßig, kalt verstreckbar und von guter Reißfestigkeit.

Der Vereinigte Glanzstoff-Fabriken A. G. schulden wir unseren Dank für Förderung dieser Arbeit.

Eine einfache Synthese der racemischen Mercaptursäuren

Von *Hans Behringer* und *Ernst Fackler*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

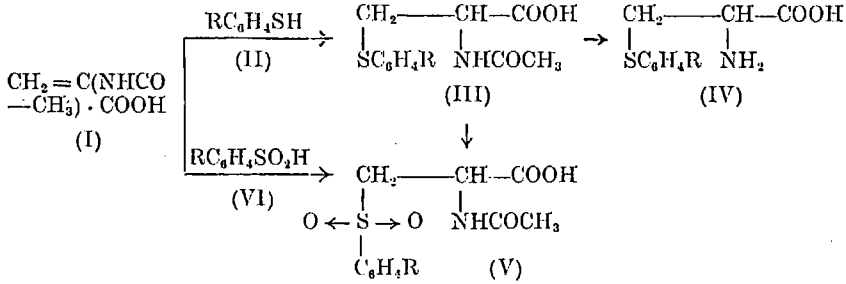
(Eingegangen am 30. Mai 1949)

Für die synthetische Darstellung von S-*Aryl*-N-acetyl-cystein-Derivaten (III) ist bisher nur die Methode von E. Friedmann[1]) bekannt geworden. Die Umsetzung von Cystein-hydrochlorid mit einem entsprechend substituierten Phenyldiazonium-salz führt hierbei zu einem Diazosulfid von ungewöhnlicher Beständigkeit, dessen Zersetzung zum S-Aryl-cystein nur mit sehr bescheidenen Ausbeuten durchführbar ist. Zudem verläuft die darauffolgende Acetylierung der am Schwefel substituierten Aminosäure ebenso unbefriedigend (und unter teilweiser Racemisierung), so daß die Mercaptursäuren auf diesem Wege nur mit minimalen Ausbeuten zu erhalten sind. Auch bei Verwendung von N-Acetylcystein an Stelle des salzsauren Salzes der Aminosäure betragen die Ausbeuten nur wenige Prozente der Theorie[2]).

Kürzlich beschrieben A. Schöberl[3]) und H. Behringer[4]) unabhängig voneinander die Anlagerung von Thiosäuren an N-Acetyl-*a*-aminoacrylsäure (I)[5]), welche in nahezu quantitativem Verlauf zu S-acylierten N-Acetyl-cysteinen führt[6]). Diese Fähigkeit zur Addition

[1]) Beitr. chem. Physiol. Pathol. 4, 486 (1904).
[2]) H. R. Ing, M. C. Bourne u. L. Young, Bioch. J. 28, 809 (1934).
[3]) Naturwiss. 34, 189 (1947).
[4]) B. 81, 326 (1948).
[5]) M. Bergmann u. K. Grafe, H. 187, 187 (1930).
[6]) Vgl. auch das A. Patent 2 406 362 der Du Pont de Nemours Co., C. 1947, 657.

an die in α-Stellung substituierte Acrylsäure zeigen nicht nur die Thiosäuren und, wie O. Süs[7]) im Rahmen seiner Versuche über die Synthese des d,l-Penicillamins fand, das Benzylmercaptan, sondern kommt auch nach unseren jetzigen Feststellungen den Thiophenolen zu:



Diese Reaktion führt, wie ersichtlich, aus leicht zugänglichem Ausgangsmaterial in einfachster Weise und mit guten Ausbeuten zu den racemischen Mercaptursäuren (III), von welchen wir einige Vertreter dargestellt haben, die in ihrer optisch aktiven Form als Stoffwechselprodukte des Hunde- und Kaninchenorganismus (nach Verfütterung von Halogenbenzolen) längst bekannt sind. In folgender Tabelle sind außerdem einige andere, bisher unbekannte S-Aryl-N-acetyl-cystein-Derivate, die nach der neuen Synthese gewonnen wurden, neben einigen, der Kennzeichnung dienenden Abwandlungsprodukten, aufgeführt.

	Schmp. (unkorr.)
α-Acetamino-β-[4-chlorphenyl-mercapto]-propionsäure (III, R = Cl)	148°
α-Acetamino-β-[4-bromphenyl-mercapto]-propionsäure (III, R = Br)	153/54°
α-Acetamino-β-[phenylmercapto]-propionsäure (III, R = H)	151°
α-Acetamino-β-[p-tolylmercapto]-propionsäure (III, R = CH_3)	154°
α-Acetamino-β-[4-nitrophenyl-mercapto]-propionsäure (III, R=NO_2)	167/68°
α-Acetamino-β-[cyclohexyl-mercapto]-propionsäure (in III statt RC_6H_5 : C_6H_{11})	160°
α-Acetamino-β-[4-chlorphenyl-sulfon]-propionsäure (V, R = Cl)	177°
α-Acetamino-β-[p-tolylsulfon]-propionsäure (V, R = CH_3)	168°(Zers.)
S-[4-Chlorphenyl]-cystein (IV, R = Cl)	202°(Zers.)
S-[4-Nitrophenyl]-cystein (IV, R = NO_2)	151°

[7]) A. 559, 95 (1948).

Wie die Beispiele des S-Cyclohexyl-N-acetylcysteins und des schon genannten S-Benzylderivats[7]) zeigen, lassen sich auch alicyclische Mercaptane bzw. Aralkyl-thiole an die ungesättigte, N-acetylierte Aminosäure anlagern; allerdings blieben hier bislang die Ausbeuten wenig befriedigend. Für die Synthese derartiger Verbindungen und der S-*Alkyl*-(N-acetyl)-cysteine steht jedoch noch die Umsetzung von Cystein (N-Acetylcystein) mit Alkylhalogeniden in alkalischer Lösung oder die Alkylierung der $HgCl_2$-Verbindung jener Aminosäure in Alkohol[8]) zur Wahl; eine Reaktion, die aber für *Aryl*-halogenide generell nicht anwendbar erscheint.

E. Baumann[9]), der Entdecker der Mercaptursäuren, führte diese Thioäther durch Oxydation mit Kaliumpermangant in die zugehörigen Sulfone (V) über. Wie wir für einen Vertreter dieser Reihe, die α-Acetamino-β-[p-tolylsulfon]-propionsäure (V, R = CH_3) fanden, gelingt deren direkte Synthese durch eine der der Thiophenole analoge Addition der entsprechenden *Arylsulfinsäure* an die α-Acetamido-acrylsäure gleichfalls mit sehr guter Ausbeute.

P. Saxl[10]) hat im Jahre 1913 beobachtet, daß mit Coli- oder Fäulnis-Bakterien beimpfte Lösungen der optisch aktiven p-Bromphenylmercaptursäure in Verdünnungen von 1 : 2000 und 1 : 3000 diese regelmäßig, in solchen von 1 : 5000 nicht immer abtöteten. Orientierende Versuche an *Staphylococcus aureus* mit den ersten 5 und der achten in der Tabelle angegebenen Racemverbindungen, die geprüft wurden, ergaben keinerlei Wirksamkeit.

Eine Aufspaltung der racem. Mercaptursäuren in ihre optischen Antipoden, welche für solche und für physiologisch-chemische Versuche[11]) von Interesse wäre, haben wir noch nicht versucht.

Herrn Professor Dr. Otto Hettche, München, welcher die bakteriologischen Prüfungen durchgeführt hat, danken wir für seine freundliche Hilfe bestens.

Versuchsteil

Die Umsetzung der Thiophenole und des Cyclohexyl-mercaptans mit α-Acetamino-acrylsäure wurde in reinstem Dioxan als Lösungsmittel und mit Piperidin als Katalysator vorgenommen. Ascaridol war nicht wirksam[12]). Ein Überschuß an Thiophenol erhöhte die Ausbeute nicht.

---

[8]) z. B. für l(—)-S-Propylcystein und l(—)-S-Allylcystein vgl. A. Stoll und E. Seebeck, Helv. **31**, 189 (1948).

[9]) B. **18**, 883 (1883).

[10]) Z. exp. Pathol. Therapie **13**, 326 (1913).

[11]) Vgl. die Arbeiten von E. Calow, T. S. Hele, N. W. Pirie u. a. z. B. Biochem. J. **25**, 1087, 1095 (1931); **21**, 606, 611 (1927) und früher.

[12]) Nach [8]) soll die Addition von Thiosäuren durch Ascaridol beschleunigt werden.

d,l-α-Acetamino-β-[phenylmercapto]-propionsäure (rac. Phenyl-mercaptursäure) (III, R = H)

1,5 g Acetamino-acrylsäure wurden mit 10 ccm reinstem Dioxan übergossen, 1,3 g frisch destilliertes Thiophenol zugegeben und mit 10 Tropfen Piperidin versetzt. Man erhitzte 1 Stunde unter Rückfluß, wobei schon beim Aufheizen alles in Lösung ging. Man filtrierte nach dem Erkalten von etwa gebildetem Bodensatz ab, entfernte das Lsm. i. V. und ließ über Nacht i. V. über konz. Schwefelsäure stehen, um alles Dioxan zu entfernen. Der honigartige Rückstand wurde einige Male mit wenig Äther verrieben, welcher etwas nicht umgesetztes Thiophenol aufnimmt. Der Rückstand wurde mit einigen Tropfen verd. Säure versetzt und angerieben, wobei Kristallisation eintrat. Auch durch Auflösen in verd. Sodalösung, Filtrieren und vorsichtiges Ansäuern ließ sich die Mercaptursäure in kristallisierter Form erhalten. Ausbeute 2 g, d. i. 86% d. Th. bez. auf Acetaminoacrylsäure. Die Säure ist gut lösl. in Methanol, schwerer in Alkohol, schwer in kaltem Wasser und fast unlösl. in Äther. Mit konz. Schwefelsäure beim Erwärmen Farbwechsel von rosa über weinrot nach braun. Zur Analyse mehrmals aus wäßrigem Methylalkohol in farblosen Nädelchen vom Schmp. 151°[13, 14]).

$C_{11}H_{13}O_3NS$ (239,28) Ber. C 55,20 H 5,48 N 5,86 S 13,40
Gef. » 55,33 » 5,41 » 6,01 » 13,07

d,l-α-Acetamino-β-[4-chlorphenyl-mercapto]-propionsäure (III, R = Cl)

Wie vorher aus Acetamino-acrylsäure und p-Chlorthiophenol in 92proc. Ausbeute. Aus Alkohol-Wasser in farblosen langen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 148°[15]). Konz. Schwefelsäure gibt beim Erwärmen ein Farbenspiel von hellblau über grünblau nach dunkelblau.

$C_{11}H_{12}O_3NSCl$ (273,76) Ber. C 48,26 H 4,42 N 5,12 S 11,71 Cl 12,95
Gef. » 48,34 » 4,53 » 5,13 » 11,47 » 12,86

d,l-S-p-Chlorphenyl-cystein (IV, R = Cl). Aus (III, R = Cl) nach E. Baumann und C. Preusse[14]) durch kurzes Kochen mit wässeriger Schwefelsäure (1 : 4). Ausbeute 71% d. Th. Aus 60proc. Alkohol in irisierenden Blättchen vom Schmp. 202° (Zers.)[16]). Beim Erwärmen mit konz. Schwefelsäure grünblau, dann schmutzig grün.

$C_9H_{10}O_2NSCl$ (231,72) Ber. C 46,65 H 4,35 N 6,05 S 13,83
Gef. » 46,94 » 4,48 » 6,16 » 13,60

---

[13]) Alle Schmpp. unkorrigiert.

[14]) E. Baumann und C. Preusse, H. 5, 336 (1881), geben als Schmp. 142/43° an. Sie erhielten ihre Phenylmercaptursäure aus der opt. akt. Bromphenyl-mercaptursäure durch Behandeln mit Natriumamalgam.

[15]) M. Jaffe, B. 12, 1097 (1879), fand für die opt. akt. Verbindung den Schmp. 153 bis 154°.

[16]) Nach Jaffe (vgl. Anm. 15) schmilzt die opt. akt. Verbindung bei 182/84°. Baumann und Preusse (l. c. S. 334) beobachteten bei der Spaltung der akt. Bromphenyl-mercaptursäure mit Schwefelsäure, wenn man letztere zu lange einwirken ließ, Produkte, welche erst über 190° schmolzen, aber mit Bromphenyl-cystein (Schmp. 181°) bis auf etwas niedrigeren C-Gehalt vollkommen übereinstimmten. Auch Friedmann (l. c. S. 507) bestätigte diesen Sachverhalt und fand die für Bromphenyl-cystein geforderten Analysenwerte. Er sprach die Vermutung aus, daß es sich um den Racemkörper handeln könnte.

d,l-α-Acetamino-β-[4-chlorphenyl-sulfon]-propionsäure (V, R = Cl)

Aus der Chlorphenyl-mercaptursäure durch Oxydation mit Kaliumpermangant in schwach alkalischer Lösung nach G. König[17]). Man erhält neben einem nicht näher untersuchten, in sternförmig angeordneten Kristallen anfallenden Stoff vom Schmp. 143° das gesuchte Sulfon in 44proc. Ausbeute. Aus heißem Wasser in farblosen Kristallen vom Schmp. 177°[17]).

$C_{11}H_{12}O_5NSCl$ (305,76) Ber. C 43,20 H 3,96 S 10,48
Gef. » 43,26 » 4,10 » 10,42

d,l-α-Acetamino-β-[4-bromphenyl-mercapto]-propionsäure (III, R = Br)

Wie vorher aus Acetamino-acrylsäure und p-Bromthiophenol in einer Ausbeute von 81% d. Th. Aus Methylalkohol in farblosen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 153/54°[18]). Mit konz. Schwefelsäure beim Erwärmen Farbübergang von hellblau nach grünblau.

$C_{11}H_{12}O_3NSBr$ (318,08) Ber. C 41,50 H 3,80 N 4,40 S 10,08 Br 25,12
Gef. » 41,58 » 3,72 » 4,80 » 9,95 » 25,06

d,l-α-Acetamino-β-[p-tolylmercapto]-propionsäure (III, R = CH_3). Analog wie oben aus Acetamino-acrylsäure und p-Thiocresol in 77proc. Ausbeute. Aus Methylalkohol in klobigen, farblosen Kristallen vom Schmp. 154°. Farbreaktion mit warmer, konz. Schwefelsäure: von rosa über dunkelviolett nach lavendelfarben.

$C_{12}H_{15}O_3NS$ (253,31) Ber. C 56,89 H 5,96 N 5,53 S 12,66
Gef. » 56,62 » 5,88 » 5,55 » 12,36

d,l-α-Acetamino-β-[p-tolyl-sulfon]-propionsäure (V, R = CH_3)

Aus der vorher beschriebenen p-Tolylmercaptursäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat, wie oben angegeben. Ausbeute 68% d. Th. Aus heißem Wasser einseitig zugespitzte Blättchen vom Schmp. 170/71° (Zers.) Schmelzpunktsdepression mit dem Ausgangsmaterial 12°. Farbreaktion mit erwärmter konz. Schwefelsäure: orangerot nach rotbraun.

d,l-α-Acetamino-β-[4-nitrophenyl-mercapto]-propionsäure (III, R = NO_2)

Wie beschrieben aus p-Nitrothiophenol und Acetamino-acrylsäure. Hier wird wegen des nicht völligen Ausschlusses von Luftsauerstoff stets etwas p,p'-Dinitrodiphenyl-disulfid gebildet, welches aber leicht durch Auflösen der Mercaptursäure in verd. Sodalösung und Filtrieren abgetrennt werden kann. Ausbeute 88% d. Th. Aus Eisessig-Dioxan in gelben, glänzenden Prismen vom Schmp. 167/68°. Leicht löslich in Methylalkohol, schwerer in Eisessig, sehr schwer in kaltem Wasser. Farbreaktion mit warmer konz. Schwefelsäure: orangerot, rotviolett nach tief violett.

$C_{11}H_{12}O_5N_2S$ (284,29) Ber. C 46,47 H 4,26 N 9,86 S 11,28
Gef. » 46,45 » 4,23 » 9,81 » 11,11

---

[17]) H. 16, 525 (1892). Für das der opt. akt. Verbindung entsprechende Sulfon wird als Schmp. 177° angegeben.

[18]) Friedmann (l. c. S. 507) gibt für die akt. Verb. einen Schmp. von 152/53° an.

d,l-p-Nitrophenyl-cystein (IV, R = NO_2). Durch dreißig Minuten langes Kochen der p-Nitrophenylmercaptursäure mit verd. Schwefelsäure (1 : 4) wie bei (IV, R = Cl). Ausbeute 62% d. Th. Aus Wasser-Alkohol in gelbbraunen Nadeln vom Schmp. 151°. Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure beim Erwärmen: orangerot über braun nach kornblumenblau.

$C_9H_{10}O_4N_2S$ (242,25) Ber. N 11,57 S 13,24
Gef. » 11,71 » 13,50

d,l-α-Acetamino-β-[cyclohexyl-mercapto]-propionsäure

Nach der allgemein angewandten Methode aus Acetamino-acrylsäure und Cyclohexylmercaptan[19]). Es entsteht hier eine große Menge eines in Äther und Methylalkohol unlöslichen Harzes, von welchem die Mercaptursäure durch Auskochen mit Methylalkohol abgetrennt wurde. Ausbeute nur 10,5% d. Th. Aus Methanol durch Anspritzen mit Wasser. Schmp. 160°. Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure uncharakteristisch braun.

$C_{11}H_{19}O_3NS$ (245,33) Ber. C 53,85 H 7,80 N 5,71 S 13,07
Gef. » 53,56 » 7,49 » 5,90 » 12,86

d,l-α-Acetamino-β-[p-tolylsulfon]-propionsäure (V, R = CH_3)

Während bei einem Versuch Acetamino-acrylsäure und p-Toluolsulfinsäure in Dioxan ohne Piperidin zur Reaktion zu bringen, keine Addition festzustellen war, vielmehr die Sulfinsäure anderweitig verändert wurde, gelang die Anlagerung, wenn auf 1 Mol Acrylsäure 1 Mol Piperidin und die Sulfinsäure im Überschuß (2 Mol) in alkoholischer Lösung zur Anwendung kamen. Aufarbeitung wie bei der Darstellung der Phenylmercaptursäure, wobei die unverbrauchte Sulfinsäure (und die aus ihr in einer Nebenreaktion entstandenen Produkte) durch Verreiben mit Äther leicht zu entfernen waren. Das zurückbleibende Öl wurde nach Reiben unter angesäuertem Wasser kristallin. Ausbeute 89% d. Th. Umkristallisiert aus heißem Wasser, Schmp. 170,5/71°. Nach Mischschmelzpunkt, Kristallform und der Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure identisch mit dem durch Oxydation aus p-Tolylmercaptursäure erhaltenen Sulfon.

$C_{12}H_{15}O_5NS$ (285,31) Ber. C 50,51 H 5,30 N 4,91 S 11,24
Gef. » 50,29 » 5,10 » 5,06 » 10,99

Zur bakteriologischen Prüfung wurde 1 Tropfen Bouillon-Kultur von Staph. aur. zu 3 ccm der zu untersuchenden Lösung der Verbindung (1 : 2500) in m/15 Phosphat-Puffer vom pH 7,0 gegeben, 5 Stunden bzw. 3 Tage bei 37° gehalten und hierauf eine Ausstrich-Kultur angelegt.

[19]) J. J. Cunneen, Soc. **1947**, 134, erhielt Cyclohexyl-mercaptan (Kp_{14} = 90°) über den durch Anlagerung von Thioessigsäure an Cyclohexen erhältlichen Essigsäureester des Cyclohexylthiols durch Verseifung. Wir können diesen Befund (vgl. Diplomarbeit E. Schuster, München 1945) bestätigen, den wir im Rahmen einer anderen Arbeit über Anlagerungsreaktionen der Thiosäuren an ungesättigte Systeme erhoben haben und über welche demnächst berichtet wird.

(Abgeschlossen am 4. Juli 1949)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

E·MERCK·DARMSTADT

Höchsten Anforderungen
an Reinheit und Zuverlässigkeit entsprechen unsere

Reagenzien
und
Chemikalien

E. Merck

CHEMISCHE FABRIK • DARMSTADT

Philopharm-
ARZNEIMITTEL

HAEMOFERTAN
Leicht resorbierbares Antianaemicum mit Eisen, Histidin und Tryptophan.

CALCIOGLOBIN
Zur Nahrungsergänzung mit sämtlichen lebensnotwendigen Mineralsalzen und Spurenelementen im optimalen Verhältnis.

ROBOFERTAN
Wohlschmeckendes Aufbaumittel und Roborans, leicht resorbierbar für Kinder und Kranke.

Philopharm Chem.-pharm. Fabrik, Quedlinburg am Harz

Aus unserem Antiquarial
bieten wir an:

Abderhalden, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. XI, Teil 3. Ernährung und Stoffwechsel der Pflanzen, (1.) 3 Liefgn. 1928—1929. Hfz. . . . . 15,—

Aston, F. W.: Isotope. 1923. Lwd. . . . . 3,—

Baeyer, A. v.: Gesammelte Werke. 2 Bde. 1905. Hlwd. . . . . 26.—

Beilstein, F.: Handbuch der organischen Chemie. 3. A. Bd. 4 u. Erg.-Bd. 4. 1906. Geb. . . . . 80.—
— Dass. 4. A. Hauptwerk und Ergänzungswerk I und II: Vollständige Reihen u. zahlreiche Einzelbände am Lager und an Hand. Preise auf Anfrage.

Berl-Lunge: Chemisch-technische Untersuchungsmethoden. 8. A. Bd I, III, IV nebst Ergänzungs-Bd. I u. II, Teil 2. 1931—1939. (Erg.-Bd. II, 2 br.) . . . . . 350,—
— Dass. 7. A. 4 Bde. 1921—1924. Lwd. . . . . 110,—

Braun, J. v.: Lehrbuch der organischen Chemie. 1925. Lwd. . . . 10,—

Czetsch-Lindenwald: Pflanzliche Arzneizubereitungen. 1943. Geb. . 15,—

Ephraim, F.: Anorganische Chemie. 2. u. 3. A. 1923. Hlwd. . . . . 12,—

Fortschritte der Chemie, Physik und Technik der makromolekularen Stoffe. Bd. 2. 1942. Olwd, ... 28.—

Gattermann-Wieland: Die Praxis des organischen Chemikers. 15. A. 1920. Geb.. . . . . 6,—

Handbuch der analytischen Chemie. Hrsg. v. R. Fresenius u. G. Jander. Bd. III, Tl. 2: Elemente der 3. Gruppe. 1944. Geb. . . 30.—

Handbuch der Lebensmittelchemie. Hrsg. v. **A. Bömer, A. Juckenack.** Bd. IX: Essig, Bedarfsgegenstände, Geheimmittel. Mit Ergänzungen zu Bd. I—VIII, Generalsachverzeichnis. 1942. . . . . 100,—

Kehrmann, F.: Gesammelte Abhandlungen. Bd. 1—5. 1922—1925. . 60,—

Lehnartz, E.: Einführung in die chemische Physiologie. 3. A. 1939. Lwd. 14,—

Merz: Grundlagen der Pharmakologie. 2. A. 1944. . . . . 15,—

Oppenheimer: Kurzes Lehrbuch der Chemie. 1923. Hlwd. . . . . 14,—

Rippel, A.: Vorlesungen über theoret. Mikrobiologie. 1927. Kart. (Einbd. beschäd.) . . . . . 4,—

Schmidt, Jul.: Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie. 2. A. 1920. Olwd. . . . . 10,—

Ullmann, F.: Enzyklopädie der technischen Chemie. 2. völlig neu bearb. A. 10 Bde. u. Reg. Bd. 1928—1932. OHfz. . . . . 1200.—

Winter, F.: Handbuch der gesamten Parfümerie u. Kosmetik. 1927. Lwd. 48,—
— Die moderne Parfümerie. 5. A. 1942. Lwd. . . . . 14,—

Wolff, H.: Die Lösungsmittel der Fette, Öle, Wachse und Harze. 2. A. 1927. Lwd. . . . . 12,—

*

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Abtlg. Antiquariat

Folgende Bücher amerikanischer Verlage
können zu den genannten DM-Preisen durch uns bezogen werden.

INTERSCIENCE PUBLISHERS CO., INC., NEW YORK

Polymere Chemie

The Science of Plastics. A Comprehensive Source Book based on the original literature for 1924—1946. (Die Wissenschaft der Kunststoffe. Ein umfassendes Quellenbuch der Originalliteratur von 1924—1946.)

Herausgegeben von H. Mark und E. S. Proskauer in Zusammenarbeit mit P. M. Doty, V. J. Frilette und B. H. Zimm.
1948. 640 Seiten. Illustriert. Band I DM 38.—. Best.-Nr. 522

*

High Polymers. A Series of Monographs on the Chemistry, Physics and Technology of High Polymeric Substances. (Die hochpolymeren Stoffe. Eine Reihe von Monographien über die Chemie, Physik und Technologie der hochpolymeren Stoffe.)

Herausgeber: H. Mark, New York, N. Y. / C. S. Marvel, Urbana, Ill. / H. W. Melville, Birmingham, England / G. S. Whitby, Akron, Ohio.

Band I **Collected Papers of Wallace Hume Carothers on High Polymeric Substances.** (Gesammelte Schriften von Wallace Hume Carothers über hochpolymere Substanzen.)
1940. 479 Seiten. 35 Illustrationen. DM 36.—. Best.-Nr. 523

Band II **Physical Chemistry of High Polymers.** (Physikalische Chemie der hochpolymeren Stoffe.)
Zweite vollständig neu bearbeitete Auflage. In Vorbereitung.
Best.-Nr. 524

Band III **High Polymeric Reactions.** Their Theory and Practice. (Hochpolymere Reaktionen. Theorie und Praxis.)
1941. 490 Seiten. 49 Illustrationen. DM 27.—. Best.-Nr. 525

Band IV **Natural and Synthetic High Polymers.** A Textbook and Reference Book for Chemists and Biologists. (Natürliche und synthetische hochpolymere Stoffe. Ein Lehr- und Quellenbuch für Chemiker und Biologen.)
Zweite, vollständig neu bearbeitete Auflage. In Vorbereitung.
Best.-Nr. 526

Band V **Cellulose and Cellulose Derivatives.** A Monograph. (Cellulose und Cellulosederivate. Eine Monographie.)
1943. 1196 Seiten. 289 Illustrationen. 102 Tabellen. DM 63.—. Best.-Nr. 527

Band IV **Mechanical Behavior of High Polymers.** (Das mechanische Verhalten der hochpolymeren Stoffe.)
1948. 595 Seiten. 246 Illustrationen. DM 40.— Best.-Nr. 528

Band VII **Phenoplasts.** Their Structure, Properties and Chemical Technology. (Phenolkunststoffe, ihre Struktur, Eigenschaften und Technologie.)
1947. 279 Seiten. 80 Illustrationen. 74 Tabellen. DM 23.—. Best.-Nr. 529

Band VIII **The Testing of Organic Plastics.** (Die Untersuchung der organischen Kunststoffe.)
In Vorbereitung. Best.-Nr. 530

Band IX **The High Polymer Molecule, its Weight and Weight Distribution.** (Die hochpolymeren Moleküle, ihr Molekulargewicht und ihre Gewichtsverteilung.) In Vorbereitung. Bestell.-Nr. 531

*

The Chemistry of High Polymers. (Die Chemie der hochpolymeren Verbindungen.)
Von C E. H Bawn, Reader in Physical Chemistry, The University Bristol.
1948. 259 Seiten. 72 Illustrationen. 31 Tabellen. DM 19.—. Best.-Nr. 532

•

Synthetic Rubber from Alcohol. A Survey based on the Russian Literature. (Synthetischer Gummi aus Alkohol, auf Grund russischer Quellen.)
Von Anselm Talalay, The Sponge Rubber Products Company, Derby, Conn., und Michael Magat, Frick Laboratories, Princeton University.
1945. 312 Seiten. 64 Illustrationen. DM 23.—. Best.-Nr. 534

Physikalische Chemie

Polarography. Polarographic Analysis and Voltametry. Amperometric Titrations. (Polarographie, Polarographische Analyse und Voltametrie Amperometrische Titrationen.)
Von I. M. Kolthoff, Professor and Head, Division of Analytical Chemistry, University of Minnesota und J. J. Lingane, Faculty Instructor in Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass.
1946. 526 Seiten. 141 Illustrationen. DM 29.50. Best.-Nr. 535

•

Luminescence of Liquids and Solids and its Practical Applications. (Die Lumineszenz von flüssigen und festen Stoffen und ihre Anwendungen.)
Von Peter Pringsheim, Argonne National Laboratory, Chicago, Jll., und Marcel Vogel, San Francisco, Calif.
1946. 211 Seiten. 72 Illustrationen. 22 Tabellen. DM 21.—. Best.-Nr. 536

Photosynthesis and Related Processes (Die Photosynthese und verwandte Verfahren.)
Von Eugene I. Rabinowitch Department of Botany, University of Illinois, Urbana, Jll.

Band I Chemistry of Photosynthesis, Chemosynthesis, and Related Processes in Vitro and in Vivo. (Der Chemismus der Photosynthese, Chemosynthese und verwandter Vorgänge.)
1945. 615 Seiten. 63 Illustrationen. DM 37.50. Best.-Nr. 537

Band II In Bearbeitung.

Magnetochemistry. (Die Magnetochemie.)
Von Pierce W. Selwood, Associate Professor of Chemistry, Northwestern University, Evanston, Jll.
1943. 297 Seiten. 80 Illustrationen. DM 25.—. Best.-Nr. 538

X-Ray Analysis of Chrystals. (Kristallanalyse mittels Röntgenstrahlen.)
Von J. M. Bijvoet, N. H. Kolkmeijer, Utrecht und C. H. MacGillavry Amsterdam.
1949. Etwa 250 Seiten. 160 Illustrationen. 180 Photographien. DM 25.—. Best.-Nr. 539

Crystal Structures. (Kristallstrukturen.) In 3 Sections.
Von Ralph W G. Wyckoff. National Institute of Health, Bethesda, Md.
Section I 1948. 600 Seiten. 66 Illustrationen. 122 Seiten Tabellen.
Einschließlich Einband für das vollständige Werk DM 34.—. Best.-Nr. 540

Advances in Colloid Science. (Fortschritte in der Kolloid-Wissenschaft.)
Band I Herausgeber: Elmer O. Kraemer, Biochemical Research Foundation of the Franklin Institute, Newark, Del., in Zusammenarbeit mit Floyd E. Bartell, University of Michigan, Ann. Arbor. Mich. und S S. Kistler, Norton Comp., Worcester, Mass.
1942. 446 Seiten. 161 Illustrationen. DM 27.—. Best.-Nr. 541

Band II **Scientific Progress in the Field of Rubber and Synthetic Elastomers.** (Der wissenschaftliche Fortschritt auf dem Gebiet des Gummis und der synthetischen Verbindungen mit Kautschukelastizität.)
Herausgeber: H. Mark, Polytechnic Institute of Brooklyn, N. Y. und G. S. Whitby, University of Akron, Ohio.
1946. 493 Seiten. 104 Illustrationen. DM 29.50. Best.-Nr. 542

Colloids. Their Properties and Applications. (Kolloide. Ihre Eigenschaften und Anwendung.)
Von A. G. Ward, formerly Scholar of Trinity College, Cambridge. England.
1946. 143 Seiten. 28 Illustrationen. DM 10.50. Best.-Nr. 543

Analytische Chemie

The Analytical Chemistry of Industrial Poisons, Hazards and Solvents. (Die analytische Chemie der industriellen Giftstoffe und Lösungsmittel.) Zweite revidierte und erweiterte Auflage.
Von Morris B. Jacobs, Professor of Chemical Engineering, Polytechnic Institute of Brooklyn.
1949. Etwa 700 Seiten. 110 Illustrationen. 50 Tabellen. DM 36.—.
Best.-Nr. 544

Chromatographic Adsorption Analysis. (Chromatographische Adsorptionsanalyse).
Von Harold H Strain. Carnegie Institution of Washington, Stanford University, Calif
1945. 232 Seiten. 37 Illustrationen. 20 Tabellen. DM 21.— Best.-Nr. 545

Colorimetric Determination of Traces of Metals. (Die kolorimetrische Bestimmung von Metallspuren.)
Von E. B. Sandell, Professor of Analytical Chemistry, University of Minnesota, Minneapolis, Minn.
1944. 503 Seiten. 73 Illustrationen. 66 Tabellen. DM 34.—. Best.-Nr. 546

Organic Reagents Used in Gravimetric and Volumetric Analysis. (Organische Reagenzien in der gravimetrischen und volumetrischen Analyse.)
Von John F. Flagg, Research Laboratory, General Electric Co., Schenectady, N. Y.
1948. 314 Seiten. 11 Illustrationen. 31 Tabellen. DM 25.—. Best.-Nr 547

Aquametry. Application of the Karl Fischer Reagent to Quantitative Analyses Involving Water. (Aquametrie. Die Anwendung der Karl Fischer Reagenz auf quantitative Analysen, bei denen Wasser entsteht oder verschwindet.)
Von John Mitchell, Jr. und Donald Milton Smith, Ammonia Dept., E. I. du Pont de Nemours & Co., Inc. Wilmington, Del.
1948. 456 Seiten. 51 Illustrationen. 143 Tabellen. DM 34.—. Best.-Nr. 548

Volumetric Analysis. (Die volumetrische Analyse).
Von I. M. Kolthoff, Professor and Head, Division of Analytical Chemistry, University of Minnesota, und V. A. Stenger, Analytical Research Chemist, The Dow Chemical Co., Midland, Mich.
Zweite englische Auflage, vollständig neu bearbeitet und erweitert.

Band I **Theoretical Fundamentals.** (Die theoretischen Grundlagen.)
1942. 325 Seiten. 31 Illustrationen. DM 23.—. Best.-Nr. 549

Band II **Titration Methods:** Acid-Base, Precipitation and Complex Formation Reactions. (Die Titrationsmethoden.)
1947. 388 Seiten. 14 Illustrationen. DM 25.—. Best.-Nr. 550

Anorganische Chemie

Ephraim's Inorganic Chemistry. (Ephraim's anorganische Chemie.) Fünfte revidierte Auflage.
Von P C. L. Thorne, The Sir John Cass Technical Institute London, und E. R. Roberts, Imperial College of Science and Technology and the Sir John Cass Technical Institute, London.
1948. 952 Seiten. 3 Tabellen. DM 36.50. Best.-Nr. 552

Molecules and Crystals. (Moleküle und Kristalle.)
Von A. E. van Arkel, University of Leiden.
1949. Etwa 250 Seiten. 46 Illustrationen. ca. DM 15.—. Best.-Nr. 553

Organische Chemie

Technique of Organic Chemistry. (Die Technik der organischen Chemie.)
Herausgeber: Arnold Weissberger, Research Laboratories Eastman Kodak Company, Rochester, N. Y.

Band I **Physical Methods of Organic Chemistry.** (Die physikalischen Methoden der organischen Chemie.) Zweite Auflage revidiert und erweitert. In zwei Teilen. 1949.
Teil I: etwa 800 Seiten mit über 300 Illustrationen und Tabellen.
Teil II: etwa 700 Seiten mit über 260 Illustrationen und Tabellen.
Je Teil ca. DM 40.—. Best.-Nr. 554

Band II **Catalytic, Photochemical, and Electrolytic Reactions.** (Katalytische, photochemische und elektrolytische Reaktionen.)
1948. 229 Seiten. 66 Illustrationen. 10 Tabellen. DM 21.—. Best.-Nr. 555

Band III **Heating and Cooling.** In Vorbereitung. Best.-Nr. 556

Band IV **Distillation.** In Vorbereitung. Best.-Nr. 557

Band V **Adsorption.** In Vorbereitung. Best.-Nr. 558

Band VI **Micro and Semimicro Methods.** In Vorbereitung. Best.-Nr. 559

Fundamental Processes of Dye Chemistry. (Die grundlegenden Verfahren der Farbenchemie.)
Von Hans Eduard Fierz-David und Louis Blangey, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich.
1949. 511 Seiten. 57 Illustrationen. 24 Tabellen. DM 40.—. Best.-Nr. 560

Mechanisms of Reactions at Carbon-Carbon Double Bonds. (Der Mechanismus der Reaktionen der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen.)
Von Charles C. Price, Professor of Chemistry, University of Notre Dame, Ind.
1946. 128 Seiten. 16 Illustrationen. DM 10.50 Best.-Nr. 561

Isomerism and Isomerization of Organic Compounds. (Isomerie und Isomerisation der Organischen Verbindungen.)
Von Ernst David Bergmann, Daniel Sieff Research Institute. Rehovot, Israel.
1948. 150 Seiten. DM 15.–. Best.-Nr. 562

•

The Chemistry of Acetylene and Related Compounds. (Die Chemie des Acetylens und verwandter Verbindungen.)
Von Ernst David Bergmann, Daniel Sieff Research Institute. Rehovot, Israel.
1948. 116 Seiten. 3 Tabellen. DM 12.50. Best.-Nr. 563

Biochemie

Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry. (Fortschritte in der Enzymologie und verwandten Gebieten der Biochemie.)
Herausgeber: F. F. Nord, Fordham University, New York, N. Y.
Ein Sammelwerk in 9 Bänden.
Band I, II, III, IV, V: je DM 27.— / Band VI: DM 29.50 / Band VII: DM 36.50 / Band VIII: DM 34.— / Band IX: DM 35.50
Best.-Nr. 564—572

•

Biological Oxidation. (Biologische Oxydation.)
Von Carl Oppenheimer und Kurt G. Stern in Zusammenarbeit mit W. Roman.
1939. 319 Seiten. 17 Illustrationen. 16 Tabellen. DM 44.—. Best.-Nr. 574

•

The Basis of Chemotherapy. (Die Grundlage der Chemotherapie.)
Von Thomas S. Work, National Institute for Medical Research, London, und Elizabeth Work, Department of Chemical Pathology, University College Hospital Medical School, London.
1948. 455 Seiten. 12 Illustrationen. 38 Tabellen. DM 27.—. Best.-Nr. 576

*

Fundamentals of Immunology. (Grundlagen der Immunologie).
Zweite, vollständig überarbeitete Ausgabe. Von William C. Boyd, Professor of Immunochemistry, Boston University, School of Medicine
1947. 521 Seiten. 50 Illustrationen. 66 Tabellen. DM 25.—. Best.-Nr. 577

ACADEMIC PRESS INC. PUBLISHERS, NEW YORK

Advances in Applied Mechanics. Herausgegeben von R. v. Mises und T. v Kármán. Bd. I, 1948. DM 28.50. Best.-Nr. 747

Advances in Biological and Medical Physics. Herausgegeben von John H. Lawrence und J. G. Hamilton, Band I, 1948. DM 36.—. Best.-Nr. 748

Advances in Carbohydrate Chemistry. Herausgegeben von W. W. Pigman und M. L. Wolfrom

Band I, 1945 DM 31.50 Best.-Nr. 749
Band II, 1946 DM 31.50 Best.-Nr. 750
Band III, 1948 DM 35.50 Best.-Nr. 751

Advances in Catalysis. Herausgegeben von Walter G. Frankenburg u. V. I. Komarewsky. Band I, 1949. DM 32.50. Best.-Nr. 752

Advances in Electronics. Herausgegeben von L. Marton. Band I. 1948. DM 37.50 Best.-Nr. 753

Advances in Food Research. Herausgegeben von Emil M. Mrak und George F Stewart. Bd. I, 1948 DM 31.50. Best.-Nr. 754

Advances in Genetics. Herausgegeben von M. Demerec

Band I, 1947 DM 31.50. Best.-Nr. 755
Band II, 1948 DM 31.50. Best.-Nr. 756

Advances in Protein Chemistry. Herausgegeben von M. L. Anson und John T. Edsall

Band I, 1944. DM 31.50 Best.-Nr. 757
Band II, 1945. DM 31.50 Best.-Nr. 758
Band III, 1947. DM 31.50 Best.-Nr. 759
Band IV, 1948. DM 35.50 Best.-Nr. 760

J. J. Bikerman: **Surface Chemistry for Industruial Research.** 1948. DM 33.50 Best.-Nr. 761

E. P Clark: **Semimicro Quantitative Organic Analysis.** 1943. DM 14.80. Best.-Nr. 762

Marcel Florkin: **Biochemical Evolution.** 1949 DM 16.80. Best.-Nr. 763

Jesse P. Greenstein: **Biochemistry of Cancer.** 1947. DM 32.50. Best.-Nr. 764

Recent Progress in Hormone Research. Herausgegeben vonn Gregory Pincus.

Band I, 1947. DM 31.50. Best.-Nr. 765
Band II, 1948. DM 33.50. Best.-Nr. 766
Band III, 1948. DM 32.50. Best.-Nr. 767

The Hormones. Herausgegeben von Gregory Pincus und Kenneth W. Thimann, Band I, 1948. DM 56.50. Best.-Nr. 768

C. S. Hudson — Collected Papers. Herausgegeben von Raymond M. Hann und Nelson K. Richtmyer.

Band I, 1946. DM 62.50. Best.-Nr. 769

Band II, 1948. DM 62.50. Best.-Nr. 770

Martin D Kamen: **Radioactive Tracers in Biology.** 2. Auflage. 1948. DM 28.50 Best.-Nr. 771

W. W. Pigmann und R. M. Goepp, jr.: **Chemistry of the Carbohydrates.** 1948. DM 45.—. Best.-Nr. 772

Radio Wave Propagation. Herausgegeben von Stephen S Atwood. 1949. DM 37.—. Best.-Nr. 773

James B. Sumner und G. Fred Somers: **Chemistry and Methods of Enzymes.** 2. revidierte und erweiterte Auflage. 1947. DM 28.—. Best.-Nr. 774

A. Szent-Györgyi: **Chemistry of Muscular Contraction.** 1947. DM 18.75. Best.-Nr. 775

A. Szent-Györgyi: **Nature of Life.** 1948. DM 12.50. Best.-Nr. 776

Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung.
Herausgegeben von L. Ruzicka, W. Stepp und Sir Edward Mellanby. 2 Bände. DM 67.—. Best.-Nr. 777

Vitamins and Hormones. Herausgegeben von Robert S. Harris und Kenneth V. Thimann.

Band I, 1943. DM 31.50. Best.-Nr. 778

Band II, 1944. DM 31.50. Best.-Nr. 779

Band III, 1945. DM 31.50. Best.-Nr. 780

Band IV, 1946. DM 31.50. Best.-Nr. 781

Band V, 1947. DM 31.50. Best.-Nr. 782

Band VI, 1948. DM 32.50. Best.-Nr 783

Hurd C. Willett: **Descriptive Meteorology.** 1944. DM 21.—. Best.-Nr. 784

Eine vollständige Liste, in der noch weitere amerikanische wissenschaftliche Werke angegeben sind, steht auf Wunsch zur Verfügung.

Bestellungen erbeten an:

VERLAG CHEMIE, G.M.B.H.
Weinheim/Bergstraße oder Berlin-Friedenau
Hauptstraße 127 Kaiserallee 89

Ab September 1949 erscheint wieder:

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE
DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern des Vereinigten Wirtschaftsgebietes Frankfurt / M.

283. Band des Archivs der Pharmazie, zugleich 55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1949

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

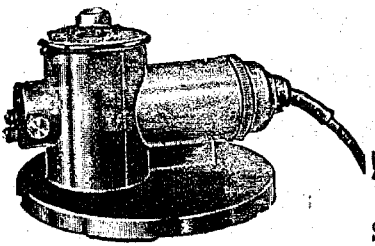
Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,
Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

Der Inhalt der Zeitschrift wird wie früher nicht nur der engeren Pharmazie, sondern auch ihren Grenzgebieten und Hilfswissenschaften gewidmet sein. Es sollen Originalarbeiten namhafter Fachgelehrter des In- und Auslandes aufgenommen werden, außerdem aber auch zusammenfassende Berichte über neuere Forschungsergebnisse, so daß der Leser über die aktuellen Probleme auf dem laufenden gehalten wird.

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis etwa 20.— DM zuzüglich Porto. Einzelheft etwa 5,50 DM

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate

Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

CHEMIKALIEN
für Pharmazie und Technik

REAGENZIEN
in höchster Reinheit

FIXANAL-SUBSTANZEN
für die Maßanalyse

RIEDEL-DE HAËN A.-G. SEELZE BEI HANNOVER

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO K.G.
BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · TEL. 73 14 29

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.

POLITECHNI... BIBL...

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 564 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1949 · Band 564 · Heft 2 · Seiten 79—160

Inhalt

Kurt Alder, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, Über Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden. Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid) 79

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über die isomeren Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure. Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren 96

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über den Aufbau von α-Terpineol durch Diensynthese. Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden 109

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden. Die Diensynthese des Piperylens 1,3-Dimethyl-butadiens und des 1,1,3-Trimethyl-butadiens mit Acrylsäure und mit Acrolein 120

Oskar Süs, Über die Oxydation acylierter Aminosäuren mit Bleitetracetat 137

Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. III. Mitteil.: Der Patchouli-alkohol, ein tricyclischer Azulen-bildner 141

Theodor Wieland (Unter Mitarbeit von Liselotte Wirth und Edgar Fischer), Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VII. Mitteil. β-Amanitin, eine dritte Komponente des Knollenblätterpilzgiftes (mit 6 Figuren im Text) 152

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band 15,— DM zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft 5,50 DM.

Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 31. August 1949.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

564. Band

Über Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden

Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid)[1])

Von *Kurt Alder*, *Marianne Schumacher* und *Oswald Wolff*

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rh.)

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

Übersicht.

I. Die sterischen Orientierungsregeln,
II. Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden,
III. Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid),
IV. Folgerungen und Fragestellungen:
a) zur Stereochemie der Diensynthese,
b) zum Mechanismus der Diensynthese.

1. Die sterischen Orientierungsregeln

Unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Diensynthese gründen sich in erster Linie auf gewisse Effekte im sterischen Ablauf der Reaktion. An einem großen Versuchsmaterial konnte seinerzeit der Nachweis dafür erbracht werden, daß gerade dieser Additionstypus in auffälliger Weise von sterischen Auswahlregeln beherrscht ist, dergestalt, daß von 2 oder mehr formal vorauszusehenden Reaktionswegen nur einer ausschließlich beschritten wird oder zumindest stark bevorzugt ist[2]). In der Erkenntnis, daß gerade diese Phänomene dazu berufen erscheinen, unser Wissen von dem Wesen der Diensynthesen und darüber hinaus von der Natur direkter Anlagerungen ungesättigter Kohlenwasserstoffe aneinander zu mehren und zu vertiefen, haben wir die früheren Untersuchungen

[1]) Zur Kenntnis der Diensynthese XVI. Mitt. — XV. Mitt. K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, B 75, 1501 (1942); XIV. Mitt. K. Alder, H. F. Rickert, B 72, 1983 (1939).
[2]) K. Alder und G. Stein, Ang. Chem. 50, 510 (1937).

systematisch weitergeführt[3]), freilich oft mit langen, durch die Zeitumstände gebotenen Unterbrechungen.

Der Schwerpunkt unserer älteren Arbeiten lag fast ausschließlich auf stereochemischem Gebiet. Damals wurden die folgenden Auswahlregeln aufgestellt:

1. Das „*cis*-Prinzip": Danach stellen alle Diensynthesen *cis*-Additionen der Dien-komponente an die Olefin- oder Acetylen-bindung des Philodiens vor.
2. Das „allgemeine Orientierungs-schema": Die 1,4-Addition der beiden Partner erfolgt aus einem „Orientierungskomplex mit maximaler Häufung ihrer Doppelbindungen"; Anlagerungen aus einer Anordnung „geringster Dichte" treten — wenn überhaupt — erst bei höherer Temperatur in Erscheinung.
3. Auslese durch sterische Faktoren im Philodien. Die unter 3. summierten Erscheinungen lassen sich nicht auf eine allgemeine Formel bringen, sondern sind — je nach der sterischen Natur der am Philodien haftenden Substituenten — individuell zu behandeln. Diesen Erscheinungen gemeinsam ist allein die räumliche Unsymmetrie von Substituenten am Philodien. Es sind die gleichen Faktoren, wie sie uns in den Phänomenen der „asymmetrischen Synthese" entgegentreten[2]).

Das „*cis-Prinzip*", schon bei seiner Aufstellung durch ein umfassendes und lückenloses Versuchsmaterial gestützt, hat seitdem immer wieder in ungezählten Fällen seine Bestätigung gefunden. Es ist offenbar tief im Wesen der Diensynthese verankert, eine Feststellung, die mit Rücksicht auf das weiter unten mitzuteilende neue Beobachtungsmaterial von Bedeutung ist.

Zu den unter 3. zusammengefaßten Beziehungen zwischen Diensynthese und asymmetrischer Synthese sind in neuerer Zeit keine Beiträge geliefert worden.

Während also das vor etwa 10 Jahren entworfene Bild von den bei der Diensynthese wirksamen Auswahlprinzipien in diesen beiden Punkten kaum Veränderungen zeigt, war das „allgemeine Orientierungsschema" Gegenstand eingehender Studien, über die in dieser und einer Reihe folgender Untersuchungen berichtet werden wird. Sie haben seinen Gültigkeitsbereich[2]) zum Gegenstand und befassen sich

[3]) Die dabei erzielten Ergebnisse sind in einer Reihe von Dissertations- und Diplomarbeiten niedergelegt: R. Rühmann, Diss. Bonn 1939; W. Trimborn, Dipl.-Arbeit Köln 1941, Diss. Köln 1943; F. Pascher, Diss. Köln 1944; H. Vagt, Diss. Köln 1946; M. Schumacher, Dipl.-Arbeit Köln 1945, Diss. 1948; W. Vogt, Dipl.-Arbeit Köln 1944; K. H. Decker, Dipl.-Arbeit Köln 1949; J. Haydn, Dipl.-Arbeit Köln 1949. — Ein Teil der erzielten Ergebnisse ist in dem noch im Druck liegenden „FIAT"-Bericht, K. Alder: „Die Dien-synthese" (einger. am 1. 7. 47) zusammengefaßt. Ihre vollständige Publikation soll in nächster Zeit laufend erfolgen.

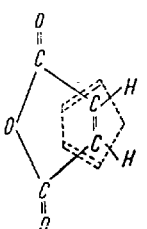
mit den Grenzfällen der Furane und Fulvene und — vor allem — mit der Diensynthese acyclischer Diene.

Das „allgemeine Orientierungs-schema" beruht auf eingehenden Konfigurationsbeweisen. Im Gegensatz zur lückenlosen Begründung für das „cis-Prinzip" war die Gültigkeit des „allgemeinen Orientierungsschemas" auf Argumente aufgebaut, die ihrer Natur nach notwendig auf cyclische Diene beschränkt sind[4]). Die sterische Analogie im Verhalten von cyclischen und acyclischen Dienen blieb daher zunächst eine — wenn auch von vornherein wahrscheinliche — Annahme. Sie einer direkten Prüfung durch das Experiment zugänglich zu machen, ist ein Ziel der neueren Entwicklung und auch ein Zweck der vorliegenden Untersuchung.

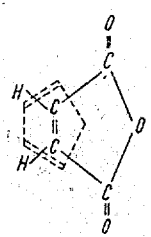
Der nächstliegende Weg, die direkte Verknüpfung von Addukten acyclischer Diene mit solchen cyclischer Struktur, wird, wie leicht einzusehen ist, notwendig auf vereinzelte, besonders günstig gelagerte Fälle beschränkt bleiben[5]). Ihre Durchführung muß so erfolgen, daß das Ergebnis auch stereochemisch beweiskräftig bleibt. Bislang ist ein einziger Fall dieser Art realisiert worden: Die Anlagerung von *trans,trans*-Muconsäure-dimethyl-ester an Maleinsäure-anhydrid nimmt sterisch genau den gleichen Verlauf wie diejenige des $\Delta^{1,3}$-Cyclo-hexadiens an Maleinsäure-anhydrid. Beide Addukte lassen sich in stereochemisch vollständig einwandfreien Operationen in die gleiche Cyclo-hexan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-(*cis, cis, cis, cis*) überführen, woraus wiederum die Parallele im Verhalten von acyclischen und cyclischen Dienen klar hervorgeht.

Da ideale Verknüpfungen dieser Art notwendig Ausnahmefälle bleiben werden, so mußte für die Behandlung des vorliegenden sterischen Problems eine andere Basis gefunden werden. Sie ist durch die folgenden Überlegungen gegeben.

Das „allgemeine Orientierungs-schema" ist bei cyclischen Dienen aufgefunden worden, weil bei ihnen die beiden „Orientierungs-komplexe" (A) und (B) zu verschiedenen Verbindungen führen.



A

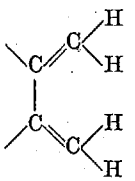


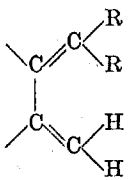
B

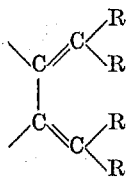
[1]) Für solche hat es auch in neuerer Zeit wiederholt seine Bestätigung erfahren; vgl. die Addition $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien an Dimethyl-maleinsäure-anhydrid (K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Krockow, A 551, 1 (1942); die Addition von Inden an Maleinsäureanhydrid, K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, B 75, 1501 (1942). Vgl. auch C. Schöpf und Mitarbeiter, A 536, 216 (1938).

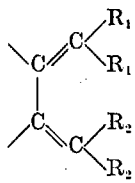
[5]) K. Alder, Die Diensynthese, „FIAT"-Review, ferner H. Vagt, Diss. Köln 1946. Die Veröffentlichung dieser Untersuchung erfolgt in Kürze in dieser Zeitschrift.

Bei acyclischen Dienen entstehen aus beiden Typen im allgemeinen identische sterische Formen, nämlich überall dort, wo die beiden reagierenden C-Atome des Diens, C_1 und C_4, bei der Anlagerung nicht zu Asymmetriezentren im Addukt werden; d. h. wenn jedes einzelne von ihnen zwei H-Atome oder zwei gleiche Substituenten trägt. Das Butadien (I) und seine Abkömmlinge vom Typus II und III, ganz allgemein Butadien der Zusammensetzung IV, worin $R_1{=}R_2$ oder $R_1{\neq}R_2$ sein kann, sind die Repräsentanten dieser Kategorie von Dienen:

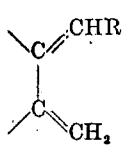

I

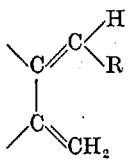

II

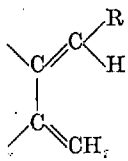

III


IV

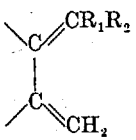
Alle diese Diene sind dadurch gekennzeichnet, daß sie selbst — ohne Ausnahme — nur in einer einzigen sterischen Form auftreten können, ein Kriterium, das sie eindeutig von der zweiten Klasse abgrenzt. Der einfachste Vertreter dieser Gruppe hat den Strukturtypus (V) und tritt in einer *cis*- (Va) und einer *trans*-Form (Vb) auf:

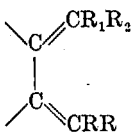

V

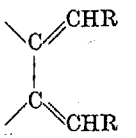

Va

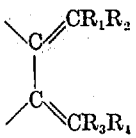

Vb

Die Verallgemeinerung dieses einfachsten Falles ist nach dem Gesagten ohne weiteres gegeben und durch die folgenden Schemata gekennzeichnet:


VI


VII


VIII

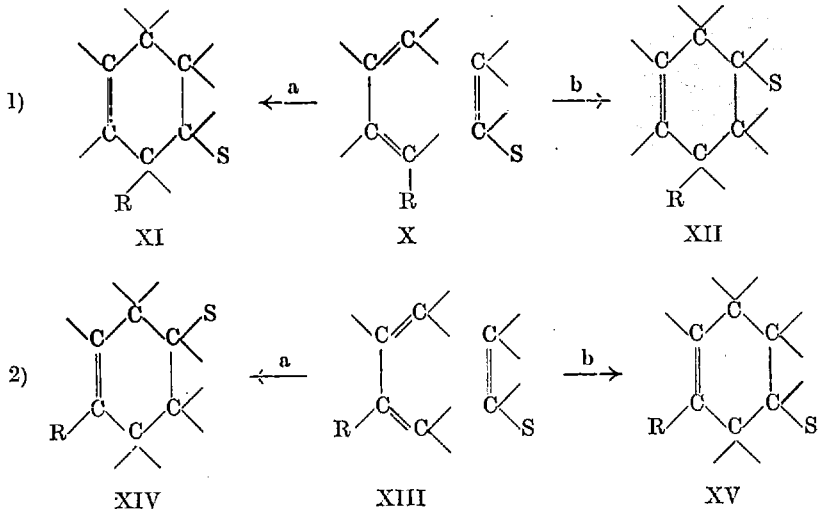

IX

Die Diene der Struktur (VI) und (VII) entsprechen dem oben skizzierten einfachsten Fall (V) und treten in zwei geometrischen Formen auf, während sich bekanntlich von VIII drei und von IX vier solche

cis-trans-Isomere ableiten. Typ VIII ist in der Muconsäure, Typ IX in der Sorbinsäure realisiert. Bei der Diensynthese aller Diene der zweiten Klasse werden in den Gruppen VI und VII eines, in den Gruppen VIII und IX beide addierenden C-Atome zu Asymmetriezentren und geben dadurch Veranlassung zum Auftreten verschiedener sterischer Formen, deren Konfiguration den Schluß auf den Verlauf der Anlagerung zuläßt. Sie gleichen hierin den cyclischen Dienen, ja sind ihnen als Objekte stereochemischer Studien sogar in gewissem Sinne noch überlegen: denn während das Cyclo-pentadien z. B. nur in einer *cis, cis*-Form auftreten kann und *cis, trans-* sowie *trans, trans*-Konfiguration gar nicht vorkommen, sind beim acyclischen Dien grundsätzlich alle Isomeren realisierbar[6]). Diese Überlegungen bilden einen Ausgangspunkt für unsere neueren Untersuchungen über den Verlauf von Diensynthesen mit acyclischen Dienen. Bei zahlreichen Fällen dieses Typus gesellt sich zu dem eben dargelegten Gesichtspunkt noch ein weiterer hinzu, der für die Kenntnis der Orientierungskräfte, die den Ablauf von Diensynthesen bestimmen, gleichfalls grundlegend ist.

II. Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden

Es handelt sich um ein strukturelles Problem, das überall dort auftritt, wo sowohl die Dien- als auch die Philodien-Komponente unsymmetrisch gebaut sind. Im einfachsten Falle, bei monosubstituierten Partnern, nimmt es die folgende Gestalt an:



[6]) Wir haben diese Fälle auch unter dem Gesichtspunkt der freien Drehbarkeit von Dien-komponenten untersucht (M. Schumacher, Diss. Köln 1948). Hierüber soll später zusammenhängend berichtet werden.

Sind in beiden Fällen dirigierende Einflüsse der Substituenten R und S aufeinander wirksam? Entsteht — mit anderen Worten — im Fall 1) des α-substituierten Diens X die ortho-Form (XI) bevorzugt vor dem meta-Typus (XII) und im Falle 2) beim β-substituierten Dien XIII die para- (XIV) bevorzugt vor der meta-Verbindung (XV)?

Wir haben diese Fragen auf breiter Grundlage bearbeitet, indem wir die Art der Substituenten R und S, ihre Zahl und ihre Stellung systematisch variierten. Der nachfolgende Fall, die Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) und ihres Chlorides mit Acrylsäure und Acrylsäure-chlorid scheint uns besonders geeignet, die Erörterung der hier aufgeworfenen Fragen im einzelnen zu beginnen[7]).

III. *trans*-Butadien-1-carbonsäure-(XVI)(-chlorid) und Acrylsäure-(chlorid)

Unsere Wahl fiel zunächst auf die Kombination von Butadien-1-carbonsäure als Dien mit der Acrylsäure als Philodien. Gerade dieses System bringt in zwei Punkten ideale Voraussetzungen für eine nähere Untersuchung mit sich, da sowohl die Konfiguration des Ausgangsdiens als auch die Konfigurationen der zu erwartenden Reaktionsprodukte festliegen.

Die Butadien-1-carbonsäure (XVI) ist ein wohldefinierter, kristallisierter Stoff, der bei der milden Oxydation mit Kaliumpermanganat in *rac*-Traubensäure übergeht[8]). Er stellt mithin die *trans*-Form vor.

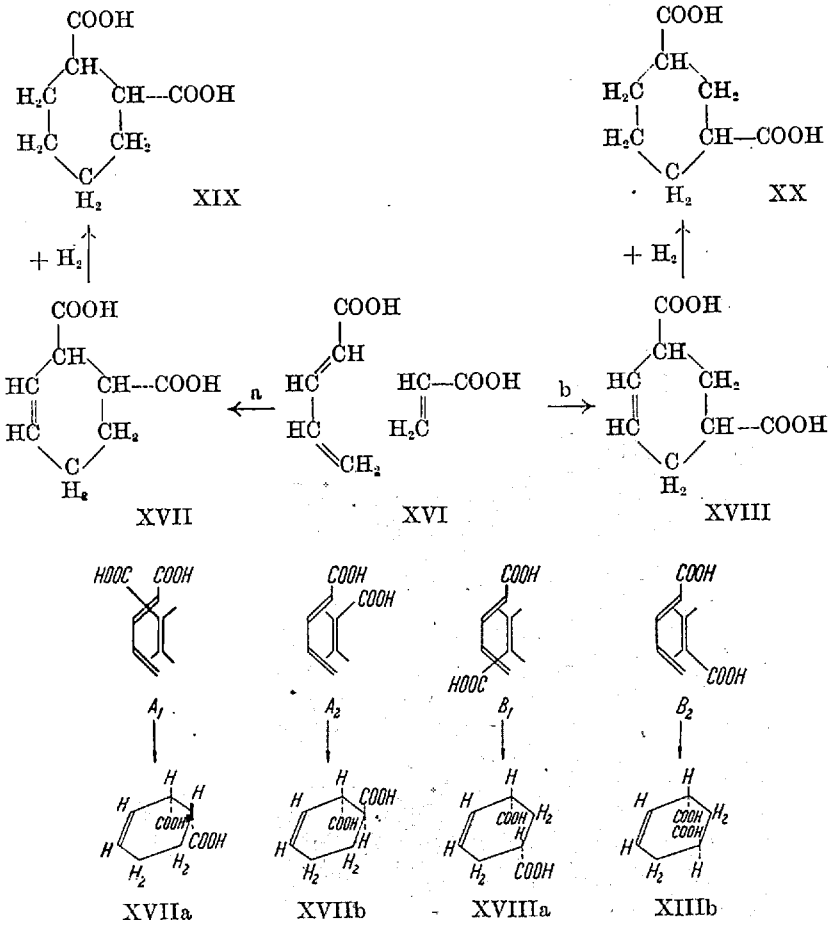
Auch die gegebenenfalls zu erwartenden Reaktionsprodukte, die Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVII) und die Δ^4-Tetrahydro-isophthalsäure (XVIII), sind sterisch scharf definiert durch die gesicherte Konfiguration ihrer Hydrierungsprodukte, der *cis*- und *trans*-Hexahydro-o-(XIX) und der *cis*- und *trans*-Hexahydro-iso-phthalsäure (XX). Während die Kombination Butadien-1-carbonsäure (XVI) und Acrylsäure für die sterische Untersuchung die besten Voraussetzungen besitzt, ist ihre Bearbeitung durch die Neigung beider Reaktionsteilnehmer zur Polymerisation beeinträchtigt. Die Ausbeute an definiertem Addukt pflegt je nach den Arbeitsbedingungen 60—75% zu erreichen. Das hervorragende Kristallisationsvermögen der Reaktionsprodukte hat jedoch ihre praktische Untersuchung sehr begünstigt.

Formal bietet (die bislang noch nicht realisierte) Diensynthese der Butadien-1-carbonsäure (XVI) mit der Acrylsäure die folgenden Möglichkeiten:

---

[7]) Zwei weitere Beiträge zur Frage nach dem Verlauf der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden finden sich in der 2. und 3. der nachfolgenden Abhandlungen.

[8]) O. Doebner, B 35, 1141 (1902).



Die Unsymmetrie der beiden Partner läßt strukturell die beiden Reaktionen a und b erwarten, von denen die erste zur Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVII), die zweite zur Δ^4-Tetrahydro-iso-phthalsäure (XVIII) führen sollte.

Stereochemisch kann die Diensynthese innerhalb des Reaktionstypus a oder b jeweils aus zwei verschiedenen „Orientierungskomplexen" A_1 oder A_2 bzw. B_1 oder B_2 erfolgen, von denen A_1 und B_1 die *cis*-Formen (XVIIa) bzw. (XVIIIa) der ortho- bzw. der meta-Reihe ergeben, während A_2 bzw. B_2 zu den entsprechenden *trans*-Isomeren (XVIIb) bzw. (XVIIIb) führen würde.

Die erste Frage nach der bevorzugten Entstehung von ortho- oder iso-Form, genauer die Frage nach dem Verhältnis der Reaktions-

geschwindigkeiten $v_a : v_b$, ist nach den vorliegenden Kenntnissen über die Diensynthese nur durch das Experiment zu beantworten. Es zeigt sich, daß unter den von uns eingehaltenen Arbeitsbedingungen, d. h. im Bereich von der Raumtemperatur bis zur Temperatur des siedenden Toluols der ortho-Typus (XVII) so bevorzugt ist, daß es bisher nicht glückte, ein Addukt der meta-Reihe mit Sicherheit unter den Reaktionsprodukten nachzuweisen. Unsere zweite Frage nach dem sterischen Verlauf der Reaktion kann sich daher auf die Reaktion a beschränken.

Anders als bei der Entscheidung der strukturellen Alternative a oder b sind für die sterische Entscheidung A_1 oder A_2 schon in früheren Erfahrungen Anhaltspunkte gegeben. A_1 ist der Orientierungskomplex mit maximaler Häufung A_2 derjenige mit geringster Dichte der Doppelbindungen beider Partner. Unter der Voraussetzung, daß das seinerzeit für cyclische Diene abgeleitete „allgemeine Orientierungs-schema" auch für acyclische seine Gültigkeit behält, ist also die *cis*-Form der Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) als Hauptprodukt der Reaktion zu erwarten.

Der Versuch hat diese Prognose in eindrucksvoller Weise bestätigt: Läßt man die beiden Komponenten bei Temperaturen von 70 bis 75° aufeinander einwirken, so ist die *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) das alleinige (kristalline) Reaktionsprodukt. Mit steigender Temperatur geht die Selektivität des Vorganges rasch mehr und mehr zurück und neben der *cis*-Form tritt in zunehmendem Maße das *trans*-Isomere der Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIb) auf. So betrug das Verhältnis in den Ausbeuten von *cis* : *trans*-Form etwa: bei 75° 1 : 0, bei 90° 7 : 1, bei 100° 4,5 : 1, bei 110° 2 : 1, um schließlich bei 130° den Wert 1 : 1 zu erreichen.

Diese Angaben beziehen sich auf die bei der Reaktion direkt anfallenden kristallinen Anteile, die etwa 65—70% der theoretischen Ausbeute betragen. Bei den niedrigsten der angewandten Temperaturen wird unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen, während bei den höchsten mit der Diensynthese auch Polymerisationen zunehmend in Konkurrenz treten.

In dem Bestreben, den charakteristischen Zug im Bilde dieser Diensynthese möglichst eindeutig herauszuarbeiten, haben wir auch die Diensynthese der Chloride beider Säuren studiert. Das Chlorid der Butadien-1-carbonsäure war unbekannt. Seine Darstellung und seine Charakterisierung durch ein Anilid sind im experimentellen Teil angegeben. Unsere Ergebnisse bei der Diensynthese von Butadien-1-carbonsäure-chlorid mit Acrylsäure-chlorid entsprechen vollkommen unseren beim Arbeiten mit den freien Säuren gemachten Erfahrungen. Hier wie dort entsteht praktisch

nur der ortho-Typus, und zwar bei tiefer Temperatur[9]) ausschließlich als reine *cis*-Form, mit wachsenden Temperaturen mehr und mehr mit der *trans*-Form vermischt.

Soweit das Tatsachenmaterial. Wir werden in einer Reihe von späteren Mitteilungen im einzelnen zeigen, daß dieser Fall nur ein Paradigma für alle Diensynthesen mit acyclischen Dienen vorstellt und stellen ihn im folgenden, indem wir teilweise spätere Ergebnisse vorwegnehmen, in einen breiteren Zusammenhang.

IV. Verallgemeinerungen; neue Fragestellungen

a) Zur Stereochemie der Diensynthese

An die Spitze dieser Zusammenhänge stellen wir die Frage nach der Gültigkeit des *cis*-Prinzips für den vorliegenden Fall. Da, wie die Erfahrung zeigt, mit steigender Temperatur in wachsendem Maße die *trans*-Form (XVIIb) neben der *cis*-Δ^3-Tetrahydro-phthalsäure (XVIIa) entsteht, liegt nichts näher als die Folgerung, das *cis*-Prinzip verlöre mit steigender Temperatur seine Gültigkeit. Eine solche Annahme trifft jedoch offenkundig nicht zu. Die *trans*-Form verdankt vielmehr ihre Entstehung nur dem Umstand, daß mit steigender Temperatur die Diensynthese zwar noch vollständig nach dem cis-Additionsprinzip verläuft, daß aber unter diesen Bedingungen der durch das „allgemeine Orientierungs-schema" gezogene Rahmen mehr und mehr durchbrochen wird. In diesem Sinne sind die Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure und die Diensynthese der Chloride beider Säuren oben auch gedeutet, und diese Interpretation trifft zweiffellos das Richtige.

Die Gültigkeit des *cis*-Prinzips ist bei allen Diensynthesen direkt zu beweisen, bei denen beide ungesättigten Zentren des philodienen Partners im Addukt zu asymmetrischen C-Atomen werden; die Konstitutionstypen $RCH=CHR$, $R_1CH=CHR_2$, $R_1R_2C=CHR$ sind bezeichnende Beispiele dieser Art, und Malein- und Fumarsäure, *cis*- und *trans*-Crotonsäure sowie Chinone sind Philodiene, bei deren Diensynthese die Gültigkeit des *cis*-Prinzips sichtbar wird. In all diesen Fällen sind Ausnahmen nicht bekannt geworden[10]).

---

[9]) Das gegenüber den freien Säuren bei den Chloriden gesteigerte Reaktionsvermögen ermöglichte hier auch das Arbeiten bei Raumtemperatur.

[10]) Jedenfalls stehen einer erdrückenden Anzahl von Bestätigungen verschwindend wenige scheinbare Abweichungen gegenüber. Bei ihnen spricht alles dafür, daß sie das Ergebnis von nachträglichen Umlagerungen vorstellen, die mit dem Additionsvorgang nichts zu tun haben. — Wir haben neuerdings Gelegenheit gehabt, durch Diensynthese des Fumarsäure-chlorides (s. die folgende Mitteilung, Absatz IV) sowie der *cis*- und *trans*-Zimtsäure das *cis*-Prinzip zu prüfen und vollauf zu bestätigen.

Die Acrylsäure und deren Chlorid gehören nicht zu diesen Philodienen, und bei ihnen eine Ausnahme zuzulassen, hieße — im Gegensatz zu einem großen und festgefügten Tatsachenmaterial — eine Abweichung von der Norm nur dort anzunehmen, wo sie ganz im Einklang mit gesicherten Erfahrungen anderer Art ihre zwanglose Erklärung findet. Gemeint sind die Grenzen, die dem allgemeinen Orientierungsschema durch die Temperatur, d. h. durch die Wärmebewegung der Moleküle gezogen sind. Daß dem „allgemeinen Orientierungs-schema" in seiner Gültigkeit Schranken gezogen sind, ist schon bei seiner Aufstellung sicher erkannt und klar ausgesprochen worden[11]). Die Dimerisierung des Cyclopentadiens, die den Ausgangspunkt[12]) für diese Entwicklung bildete, verläuft bekanntlich bei Raumtemperatur streng selektiv im Sinne des „Orientierungs-schemas", während der gleiche Vorgang bei 150° seine sterische Einheitlichkeit einbüßt. Diese Erfahrung legt den Gedanken nahe, daß es für jede Diensynthese einen Temperaturbereich gibt, bis zu dessen oberer Grenze die Addition sterisch praktisch einheitlich verläuft. Wird diese Grenze überschritten, so gewinnt die regellose Wärmebewegung einen merklichen Einfluß auf das Reaktionsgeschehen. Sie wirkt der Orientierung der Partner entgegen und hebt den einseitigen Ablauf der Vorgänge mit steigender Temperatur in zunehmendem Maße auf; d. h. die Selektivität der Vorgänge geht mit steigender Temperatur zurück. Eine solche „Grenztemperatur" wird naturgemäß von der Stärke der zwischen den beiden Partnermolekülen wirksamen Kräfte abhängen.

Die Erfahrung zeigt, daß diese Kräfte bei den Diensynthesen des Maleinsäure-anhydrides offenbar ein Maximum besitzen, so daß es im allgemeinen hier gar nicht möglich ist, durch Anwendung von erhöhten Temperaturen den sterischen Ablauf zu beeinflussen. Die besonders eingehend untersuchten Systeme Cyclo-pentadien und Maleinsäure-anhydrid und Cyclo-hexadien-(1,3) und Maleinsäure-anhydrid sind die am längsten bekannten Fälle dieser Art. Ihnen haben sich in neuerer Zeit zwei weitere, kaum weniger eindrucksvolle hinzugesellt in der Diensynthese von Cyclo-hexadien-(1,3) an Dimethyl-maleinsäure-anhydrid[13]) und von Inden an Maleinsäure-anhydrid[14]). Obwohl diese Diensynthesen bei Temperaturen von 170 bis 180° bzw. 250° durchgeführt werden, verlaufen sie sterisch noch streng selektiv im Rahmen des „allgemeinen Orientierungs-schemas".

[11]) K. Alder und G. Stein, Angew. Chem. 50, 514 (1937). Im folgenden ist allein von der durch die Temperatur dem „allgemeinen Orientierungs-schema" gezogenen Grenze die Rede. Über seine durch besondere konstitutive Momente eingeschränkte Gültigkeit liegt bei Diensynthesen in der Fulven- und der Furan-reihe gleichfalls neues Material vor, über das in Kürze berichtet werden wird.

[12]) K. Alder und G. Stein, A 496, 224 (1932); A 504, 236 (1933); Angew. Chemie 47, 837 (1934).

[13]) K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Krockow. A 551, 1 (1942).

[14]) K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, B 75, 1501 (1942).

Als Ergänzung zu diesen Feststellungen sei bereits vorweggenommen, daß auch die von uns neuerdings[15]) unter diesem Gesichtspunkte untersuchten Diensynthesen acyclischer Diene mit Maleinsäureanhydrid einen analogen Verlauf nehmen; auch sie führen praktisch nur zu einem von zwei möglichen sterischen Typen. Wir dürfen aus der hohen Grenztemperatur schließen, daß das Maleinsäure-anhydrid einen Extremfall repräsentiert, der auf folgenden konstitutiven Faktoren des Maleinsäure-anhydrids beruht:

1. dem Vorhandensein von zwei —C=O-Gruppen,
2. ihrer Lage auf einer Seite der Doppelbindung, und
3. ihrer Fixierung durch den Einbau in ein ebenes Ringsystem.

Unser gesamtes experimentelles Material läßt sich unter diesem Gesichtspunkt verstehen. Wir begnügen uns vorerst damit, dem Verhalten des Maleinsäure-anhydrides dasjenige der Acrylsäure und des Acroleins gegenüberzustellen, bei denen als Richtfaktor nur eine (frei drehbare) OC-Gruppe ins Spiel kommt; das bedeutet — verglichen mit dem Maleinsäure-anhydrid — einen Rückgang der Orientierungskraft, der in einer Senkung der „Grenztemperatur" zum Ausdruck kommt. Für dieses Verhalten stellten die Diensynthesen der *trans*-Butadien-1-carbonsäure (und ihres Chlorides) mit der Acrylsäure (und ihrem Chlorid) ein plastisches Beispiel vor. Die dort vorgefundenen Verhältnisse sind, wie wir an andern Beispielen[16]) gefunden haben, typisch für die Diensynthesen der Acrylsäure und ihrer Derivate. Die sterische Auslese geht in allen diesen Fällen schon bei relativ niedrigen Temperaturen soweit zurück, daß die „anormalen" sterischen Formen nachweisbar werden. Der dominierende Normaltypus aber stellt in allen bislang untersuchten Fällen diejenige Verbindung vor, die nach dem „allgemeinen Orientierungs-schema" zu erwarten ist, d. h. cyclische und acyclische Diene zeigen bei der Diensynthese das gleiche Verhalten.

b) Zum Mechanismus der Diensynthese

Das Ergebnis der Arbeit, die Entstehung des ortho-Typus (XVII) bei praktisch ausbleibender meta-Form (XVIII) legt auch hier die Frage nach der Verallgemeinerungsfähigkeit des Einzelfalles nahe. Sie wurde geprüft an den Diensynthesen des *trans*-Piperylens mit Acrylsäure und Acrolein[17]), sowie des *trans*-1-Phenyl-butadiens mit den

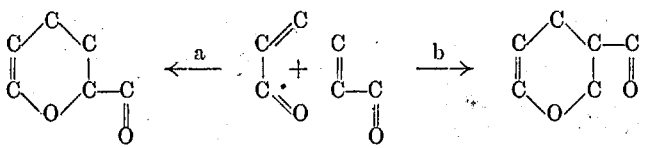
[15]) u. a. sind bearbeitet die Diensynthesen von Maleinsäure-anhydrid mit 1,4-Diphenyl-butadien, 1-Phenyl-pentadien, Cinnamyliden-essigsäure-methylester. M. Schumacher, Diss. Köln 1948; und von Maleinsäure-anhydrid und 1-Phenyl-butadien, H. Vagt, Diss. Köln 1946 und W. Vogt, Dipl.-Arbeit Köln 1944.

[16]) so u. a. bei den Additionen von *trans*-1-Phenyl-butadien und von *trans, trans*-1-Phenyl-pentadien an Acrylsäure.

[17]) Vgl. die 3. der folgenden Mitteilungen.

gleichen Philodienen[18]). Beide Fälle verhalten sich der *trans*-Butadien-1-carbonsäure ganz analog. Auch dort beherrscht die Reaktion, die zur ortho-Reihe führt, vollständig das Feld. Offenbar bleiben beim Ersatz der ausgeprägt polaren Gruppen —COOH und —COCl im Dien durch die Gruppen $-CH_3$ und $-C_6H_5$ die gleichen dirigierenden Kräfte wirksam. Sie können mithin nicht auf eine Anziehung zweier permanenter Dipole zurückgeführt werden. Um ihre Natur als Induktions- und Dispersionskräfte möglichst sicher festzulegen, wurde die Frage nach dem Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden einer systematischen Bearbeitung unterzogen, über deren Ergebnisse in zwei folgenden[19]) sowie in einer Reihe von späteren[20]) Mitteilungen berichtet werden wird.

Hier sei zunächst nur eine erste Folgerung ausgesprochen, die die Elektronen-Formulierung der Diensynthese betrifft. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit läßt sich dahin zusammenfassen, daß polare Gruppen wie —COOH und —COCl in beiden Partnern bei Diensynthesen soweit als möglich aufeinander zurücken, indem strukturell der ortho- vor dem meta- und sterisch der *cis*- vor dem *trans*-Typus bevorzugt erscheint. Einen ähnlichen Effekt fanden K. Alder, H. Offermanns und E. Rüden[21]) bei einem anderen Fall von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden, als sie für die Dimerisation von α,β-ungesättigten Aldehyden und Ketonen die Gültigkeit des Schemas a und den Ausschluß von b nachweisen konnten.



Auch hier rücken im Reaktionsprodukte die „Schlüsselatome" beider Partner in maximale Nähe zueinander.

Es liegt auf der Hand, daß diese Beobachtungen unvereinbar sind mit einem „ionischen Mechanismus" der Diensynthese, wie er von verschiedenen Autoren[22]) vorgeschlagen worden ist. Das läßt der Verlauf der Diensynthese von Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid) mit aller Eindeutigkeit erkennen. Die gleiche Natur der

[18]) K. Alder und W. Vogt, unveröffentlichte Beobachtungen.
[19]) K. Alder und W. Vogt, dieses Heft S. 109.
[20]) über den systematischen Aufbau dieser Arbeiten, vgl. A 564, 126—128 (1949).
[21]) K. Alder, H. Offermanns, E. Rüden, B 74, 926 (1941).
[22]) B. Eistert, „Tautomerie und Mesomerie", Enke, Stuttgart 1938, S. 109. - E. Müller, „Neuere Anschauungen der organischen Chemie", Springer, Berlin 1940, S. 167. — Da in keiner dieser Arbeiten eine Begründung für die Wahl der ionischen Schreibweise gegeben ist, dürfte es sich dort nur um formale Vorschläge gehandelt haben.

Schlüsselatome in beiden Partnern und ihre gleiche Lage zu deren Doppelbindungs-systemen muß in jedem Falle[23]) das gleiche Ladungsschema induzieren, dessen elektrischer Ausgleich notwendig zum meta-Typus führt. Die experimentelle Erfahrung zeigt das Gegenteil.

Es kann daher keinem Zweifel mehr unterliegen, daß im Regelfalle[24]) statt dessen bei der Anlagerung ungesättigter Kohlenstoff-zentren aneinander, wie sie u. a. in der Diensynthese realisiert ist, ein anderes Prinzip wirksam sein muß. Die neuerdings[25]) in Vorschlag gebrachten „(krypto)-radikalischen" Formulierungen kommen dem Wesen der Vorgänge zweifellos bereits sehr viel näher. Die systematische Bearbeitung des Verlaufs von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden erfordert einen nicht geringen Aufwand an experimenteller Arbeit. Ein großer Teil dieser Arbeit ist bereits getan. Ihre Auswertung trägt in unmittelbarer Verbindung mit den sterischen Erkenntnissen dazu bei, in die Natur der Diensynthese und ihr verwandter Vorgänge auf gesicherter Basis, frei von willkürlichen Annahmen einzudringen.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellung der Butadien-1-carbonsäure und ihres Chlorides

Die Darstellung der Butadien-1-carbonsäure erfolgte in Anlehnung an die von J. E. Muskat, B. C. Becker und J. S. Lowenstein[26]) verbesserte Vorschrift von O. Nottbohm[27]).

Man läßt zu 230 ccm in Eis-Kochsalzmischung gekühlter 37 proc. Na-bisulfitlösung im Verlauf von 15 Min. etwa 30 ccm (½ Mol) Acrolein unter kräftigem Turbinieren zutropfen. Nach weiterem 2stündigen Rühren bei Zimmertemperatur setzt man 52 g (½ Mol) Malonsäure hinzu, erhitzt den Ansatz 2 Stunden unter Rückfluß und läßt ihn über Nacht erkalten. Alsdann dampft man unter Turbinieren das Wasser auf dem siedenden Wasserbade ab, wobei gegen Ende des Vorganges (nach 4—6 Stunden) eine lebhafte CO_2-Entwicklung einsetzt. Man nimmt das zähflüssige Reaktionsprodukt in 100 ccm Wasser auf, versetzt diese Lösung all-

[23]) d. h. gleichgültig, ob ein solcher induktiver Effekt gleichmäßig abklingt oder ob er alterniert. — Auch eine rein sterische Wirkung scheidet aus, da die beiden HOOC- (bzw. ClOC-)Gruppen sich nicht ausweichen, sondern aufeinander zurücken.

[24]) Es wird zur Zeit von uns geprüft, ob in besonders gelagerten Spezialfällen die ionische Schreibweise als zu bevorzugende „Grenzformulierung" ihre Berechtigung hat.

[25]) Branch-Calvin: „The Theory of Organic Chemistry" S. 488 (New York 1946), denen sich neuerdings auch B. Eistert: „Chemismus und Konstitution", S. 354 (Stuttgart 1948) anschließt. Die Darstellung von Branch-Calvin liegt uns vorerst nur in der Wiedergabe von B. Eistert vor. — Herr H. Henecka hatte die Freundlichkeit, uns das Manuskript einer im Druck befindlichen Arbeit zur Verfügung zu stellen, in der auch er einen (krypto)-radikalischen Mechanismus für die Diensynthesen annimmt. Seine Argumente stützen sich in erster Linie auf die von K. Alder und Mitarbeitern für Diensynthesen aufgefundenen Auswahlregeln.

[26]) Am. 52, 329 (1930).

[27]) A 412, 49 (1916).

mählich mit einer Mischung von 150 ccm Wasser und 300 g Ätznatron und erhitzt den Ansatz weitere 3—4 Stunden unter kräftigem Turbinieren. Dabei entsteht eine zähe halbkristalline Masse, die man nach dem Abkühlen in einen 4-l-Stutzen bringt und mit 500 g Eis und 500 g Chloroform versetzt. Zu diesem Gemisch läßt man langsam und unter kräftigem Rühren 1,1 l 8,5-n-Salzsäure zutropfen, wobei man durch Kühlung dafür Sorge trägt, daß die Temperatur + 5° nicht übersteigt. Nach der Abtrennung der Chloroform-phase wird die wäßrige Lösung zusätzlich noch 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen trocknet man nach Zusatz von etwas Hydrochinon über Calciumchlorid.

Die so gewonnene *trans*-Butadien-1-carbonsäure liefert durch bloßes Umkristallisieren aus Ligroin keine ganz reinen Produkte. Wir haben aus diesem Grunde die nachfolgende Verbesserung ausgearbeitet. Man engt die Chloroformlösung auf etwa 300 ccm ein, läßt in dem Maße, in dem das Chloroform weiterhin verdampft, Paraffinöl (Sdp. > 200°/2 mm) zur Lösung hinzufließen und destilliert nach der Entfernung des Chloroforms die Säure bei möglichst niedrigem Druck aus dem Öl heraus. Bei 2 mm geht die *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) zwischen 76 und 81° über und kristallisiert in langen weißen Nadeln im Kühler aus. Die Ölbadtemperatur wird zum Schluß bis auf 200° gesteigert.

Man löst die so erhaltene *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit möglichst wenig heißem Ligroin aus dem Kühler heraus und läßt sie in der Kältemischung vollständig auskristallisieren. Schneeweiße farblose Nadeln. Schm. 72°. Ausbeute 50 Proc. d. Th.

trans-Butadien-1-carbonsäure-chlorid: Man versetzt 12,2 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) mit 0,2 g Zinkstaub und 0,4 g wasserfreiem Zinkchlorid und löst bei 60° die Säure in 80 ccm Petroleum (vom Siedebereich 100—150°/11 mm), das wasserfrei und beständig gegen Thionyl-chlorid sein muß. Zu dieser Mischung läßt man innerhalb 20 Minuten 11 ccm Thionylchlorid zutropfen und hält den Ansatz noch 2 Stunden auf 60°. Das Reaktionsprodukt wird anschließend aus dem Petroleum herausdestilliert, wobei man zunächst eine zwischen 40—80° (11mm) siedende Fraktion auffängt, die erneut rektifiziert wird und dann als farbloses Öl bei 43°/11 mm übergeht. Die Ausbeute beträgt 14 g oder 97 Proc. d. Th.

trans-Butadien-1-carbonsäure-anilid. 3,7 g Butadien-1-carbonsäure-chlorid werden in 50 ccm trockenem Äther gelöst und unter Kühlung in Eis-Kochsalz-mischung mit einer Lösung von 5,9 g Anilin in 20 ccm Äther langsam versetzt. Man saugt das in heftiger Reaktion abgeschiedene Anilinhydrochlorid ab, versetzt die Ätherlösung bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther und läßt das Anilid in Eis-Kochsalzmischung auskristallisieren. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äther und Petroläther bildet das Anilid farblose Schuppen vom Schmelzpunkt 91—91,5°.

$C_{11}H_{11}ON$ (173) Ber. C 76,3 H 6,4
Gef. » 76,2, 76,2 » 6,3, 6,2

II. *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) und Acrylsäure

a) *bei 100°.* 2,4 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) werden mit 2 g Acrylsäure und 0,2 g Hydrochinon im offenen Kölbchen 5 Stunden lang auf 100° erhitzt. Beim Verreiben der erkalteten Reaktionsmasse mit wenig Essigester erstarrt sie kristallinisch. Man preßt sie auf Ton und kristallisiert sie anschließend aus Essigester um, wobei man gegebenenfalls von etwas unlöslichem Polymerem abfiltriert.

Die zuerst ausfallenden Fraktionen bestehen allein aus den klaren, scharfkantigen, glasharten Formen der *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) vom Schmp. 174° [28]). Erst in der letzten Fraktion treten neben den klaren auch trübe Kristalle auf, die man durch mechanische Auslese leicht abtrennt. Sie schmelzen roh bei 210°. Beim Umkristallisieren aus Essigester gehen sie in gleichfalls ausge-

zeichnet ausgebildete Kristalle über, die bei 218° schmelzen und die *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIb) vorstellen[28]).

Die Gesamtausbeute an krist. Säuren beträgt in diesem Versuch etwa 60 Proc., das Mengenverhältnis von *cis*- zu *trans*-Form ist etwa 4,5 : 1.

b) *bei wechselnden Temperaturen*[29]). Bei 75—80° vereinigen sich die Komponenten in einer Ausbeute von 65 bis 70 Proc. d. Th. ausschließlich zur *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) vom Schmelzpunkt 174°. Polymere Produkte fallen unter diesen Bedingungen kaum an.

Bei 90° entstehen *cis*- und *trans*-Säure (neben wenig Polymerem) in einem Mengenverhältnis von etwa 7 : 1 und in einer Gesamtausbeute von etwa 60 Proc. an Kristallisat.

Bei 110° bilden sich in einer Gesamtausbeute von etwa 60 Proc. an Kristallisat 2 Teile *cis*- neben 1 Teil *trans*-Säure.

Bei 130—135° erhält man nach 4-stündigem Erhitzen 60 Proc. Kristallisat, das zu gleichen Teilen aus *cis*- und *trans*-Form besteht.

c) *Aufarbeitung der öligen Anteile.* Alle bisher beschriebenen Angaben bezogen sich auf die bei der Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure erhaltenen kristallinen Reaktionsprodukte. Dabei fallen Nebenprodukte an, die sich nach unserer Aufarbeitungsmethode in den Tonscherben finden, auf welche die Reaktionsprodukte nach dem Verreiben mit Essigester abgepreßt werden (s. o. Absatz a).

Ihre Menge ist so gering, daß wir für ihre Untersuchung die öligen Anteile aus vielen und unter verschiedenen Bedingungen durchgeführten Versuche summarisch verwendet haben. Dabei war es uns vor allem darum zu tun, die Frage zu prüfen, ob diese Anteile eventuell Verbindungen der Tetrahydro-iso-phthalsäure-reihe (XVIIIa) oder (XVIIIb) enthalten.

Die Tonscherben werden zerkleinert und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Den nach dem Abdampfen des Essigesters hinterbleibenden öligen Rückstand nimmt man in Eisessig auf und unterwirft ihn der Hydrierung mit Pt-dioxyd als Katalysator. Dabei wird etwas mehr als die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Da auch das hydrierte Produkt keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wird es durch Erhitzen mit der 20fachen Menge rauchender Salzsäure im Rohr der Umlagerung unterworfen. Der Rohrinhalt, durch geringe Mengen von Zersetzungsprodukten dunkel gefärbt, wird nach Zusatz von etwas Wasser mit Tierkohle gekocht und abfiltriert. Beim Einengen des Filtrats kristallisiert die *trans*-Hexahydro-o-phthalsäure in einer Menge aus, die der Hälfte des eingesetzten Öles entspricht[30]).

Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser[31]) bei 215—220° und zeigt im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft[32]) keine Schmelzpunktsdepression. Beim Kochen mit Acetyl-chlorid liefert sie das bekannte Anhydrid vom Schmp. 142°.

---

[28]) Über die nähere Charakterisierung s. Absatz III.

[29]) Wir haben uns im Blindversuch davon überzeugt, daß die Bildung der *trans*-Säure bei höheren Temperaturen nicht auf eine nachträgliche Umlagerung primär entstandener *cis*-Form zurückzuführen ist.

[30]) Dadurch erhöhen sich die oben angegebenen Ausbeutezahlen noch etwas. Die Art der Bearbeitung des „öligen Anteils" läßt keinen Schluß auf die primäre Entstehung von *cis*- oder *trans*-Form der ortho-Reihe zu, dagegen läßt auch dieses Ergebnis die bevorzugte Bildung des ortho- vor dem meta-Typus erkennen.

[31]) Die letzten an dieser Stelle noch anfallenden Kristallisate zeigen ein Abfallen des Schmelzpunkts auf 150—70°. Ihre Menge war indessen so gering, daß sie für eine Untersuchung auf den Gehalt von Hexahydro-iso-phthalsäure nicht ausreichte.

[32]) O. Diels und K. Alder, A. 460, 114 (1928).

Die wäßrig-salzsauren Urlaugen hinterlassen beim Abdampfen des Wassers i. V. ein saures Öl (etwa $^1/_3$ der eingesetzten Ölmenge), dessen Untersuchung noch aussteht.[33])

III. *cis*- und *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa und XVIIb)

Die in den eben beschriebenen Versuchen auftretende *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) bildet durchsichtige, glasharte Kristallformen vom Schmp. 174° (aus Essigester).

$C_8H_{10}O_4$ (170) Ber. C 56,5 H 5,9
Gef. » 56,3, 56,5 » 6,1, 5,8

cis-Anhydrid. Wird die freie Säure mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, so erhält man nach dem Abdampfen des Essigsäure-anhydrides i. V. das *cis*-Anhydrid zunächst als Öl, das beim Anreiben rasch erstarrt und nach dem Umkristallisieren aus Ligroin farblose Kristalle vom Schm. 58—59° bildet.

$C_8H_8O_3$ (152) Ber. C 63,2 H 5,3
Gef. » 63,1, 63,1 » 5,3, 5,2

Beim Erwärmen mit Wasser erhält man aus dem Anhydrid die unveränderte Ausgangssäure wieder zurück.

Katalytische Hydrierung. Bei der katalytischen Hydrierung der *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Dabei entsteht quantitativ die *cis*-Hexahydro-o-phthalsäure (XIXa), die durch ihren Schmp. von 188° und durch die Vergleichsprobe mit einem Präparat anderer Herkunft[32]) identifiziert wurde.

$C_8H_{12}O_4$ (172) Ber. C 55,8 H 6,9
Gef. » 55,5 » 7,1

Die im vorangehenden Abschnitt II bei der Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure erhaltene *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIb) bildet nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester[34]) — wie das *cis*-Isomere — wohldefinierte harte Formen vom Schmp. 218°.

Das *trans*-Anhydrid erhält man bei etwa 5stündigem Kochen der *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure mit Acetylchlorid als farblose Kristallmasse vom Schmp. 140° (aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin).

$C_8H_8O_3$ (152) Ber. C 63,2 H 5,3
Gef. » 63,0 » 5,4

Dagegen liefert die *trans*-Säure beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid unter Umlagerung das *cis*-Anhydrid vom Schmp. 58—59°.

---

[33]) Eine Reihe von Indizien spricht dafür, daß sich ein kleiner Teil dieser Restöle von einer (kristallinischen) dimeren Butadien-1-carbonsäure ableitet und daß in ihnen eine geringe Quantität an Hexahydro-iso-phthalsäure enthalten ist. Eine Untersuchung dieser Verhältnisse ist im Gange.

[34]) Das Rohprodukt bildet farblose trübe Formen, zum unverkennbaren Unterschied von der *cis*-Säure, die schon roh in klaren Kristallen anfällt (s. o.).

Die katalytische Hydrierung der *trans*-Säure, in gleicher Weise wie diejenige des *cis*-Isomeren ausgeführt, ergibt die erwartete *trans*-Hexahydro-o-phthalsäure (XIXb) vom Schmp. 215—220°, die durch die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat[32]) identifiziert wurde.

Ein Vergleich der in diesem Abschnitt beschriebenen Verbindungen mit den Angaben A. v. Baeyers[35]) für dessen *cis*- und *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure läßt an der Identität beider Gruppen keinen Zweifel aufkommen:

Schmp. der freien *cis*-Säure bei	A. v. Baeyer	174°, bei uns	174°
„ „ „ *trans*- „	„ „	218°, „ „	218°
„ des *cis*-Anhydrides „	„ „	58—59°, „ „	58—59°
„ „ *trans*- „	„ „	140°, „ „	140°

Da die wahren *cis*- und *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäuren, wie in der folgenden Arbeit gezeigt wird, ganz andere Eigenschaften haben, müssen hier — wie nach unserer Darstellung auch zu erwarten ist — die Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäuren vorliegen.

IV. *trans*-Butadien-carbonsäure-chlorid und Acrylsäure-chlorid

1. *Ansatz bei Raumtemperatur ohne Lösungsmittel.* 3 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 3 g Acrylsäure-chlorid werden miteinander vermischt und bei Raumtemperatur (20—22°) sich selbst überlassen. Nach 4 Wochen trägt man die Reaktionsflüssigkeit unter Turbinieren allmählich in ein Gemisch von 10 ccm Aceton und 20 ccm Wasser ein. Die Hydrolyse erfolgt unter starker Selbsterwärmung. Man verdampft das Aceton auf dem Wasserbade und bringt die Säure durch Abkühlen der wäßrigen Lösung zur Kristallisation. Zwecks möglichst vollständiger Erfassung der Reaktionsprodukte wird die wäßrige Mutterlauge ausgeäthert. Die so erhaltene Rohsäure wird nach dem Trocknen aus Essigester[36]) umkristallisiert und erweist sich als reine *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa). Ausbeute 60—65 Proc. d. Th.[37])

2. *Ansatz bei 80°.* 6 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 5 g Acrylsäure-chlorid werden im Kölbchen mit aufgesetztem Rückflußkühler 6 Stunden lang auf 80° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird durch Eintragen in eine Mischung von 40 ccm Aceton und 60 ccm Wasser hydrolysiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie im Ansatz 1.

Man erhält 5,3 g (60 Proc. d. Th.) *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure, frei vom *trans*-Isomeren.

Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man, wenn das Reaktionsprodukt vor der Hydrolyse i. V. destilliert wird. Das Di-chlorid der *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure siedet bei 115—120°/3 mm.

3. *Ansatz in siedendem Benzol.* Eine Lösung von 5,4 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 5,4 g Acrylsäure-chlorid in 50 ccm trockenem Benzol wird 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols i. V. hinterbleibt ein gelbes Öl, dessen Hydrolyse (nach Ansatz 1) ausschließlich die *cis*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure vom Schmp. 174° ergibt. Ausbeute an krist. Produkt etwa 50 Proc. d. Th.

[35]) A 258, 167, 210 (1890); A 269, 202 (1892).

[36]) Etwas hochpolymere *trans*-Butadien-1-carbonsäure ist in Essigester unlöslich und wird zweckmäßig durch kurze Behandlung mit Aktivkohle entfernt.

[37]) Nach 10 Tagen beträgt die Ausbeute nur etwa 25 Proc. d. Th.

4. Ansatz bei 95—100°. 5,5 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 5,5 g Acrylsäure-chlorid werden unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. Bei einer Innentemperatur von 95° beginnt die Mischung zu sieden. Nach zwei Stunden ist die Temperatur auf 100° angestiegen (Bad 120°). Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Ansatz 1.

Man erhält die *cis*- neben der *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure im Mengenverhältnis 3 : 2.

Die Gesamtausbeute an Kristallisat beträgt hier nur noch 40 Proc., da die zu polymeren Produkten führenden Nebenreaktionen bereits merklichen Umfang annehmen.

5. Ansatz in siedendem Toluol. Wird in Ansatz 3 das Benzol durch Toluol ersetzt, so enthält das Kristallisat *cis*- und *trans*-Form der Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure in gleicher Menge. Bei der relativ hohen Reaktionstemperatur fallen die Nebenreaktionen schon erheblich ins Gewicht.

Über die isomeren Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure[1])

(Ein Rückblick auf die Untersuchungen A. v. Baeyers)

Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren

Von *Kurt Alder* und *Marianne Schumacher*

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

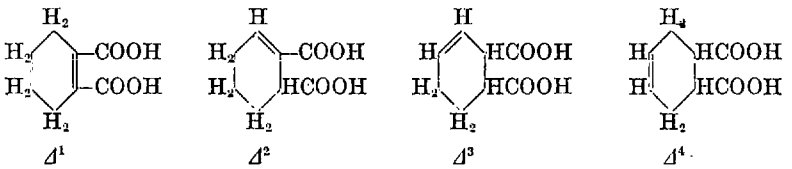
Übersicht:

I. Δ^1-Tetrahydro-o-phthalsäure,
II. Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure,
III. *cis*- und *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure,
IV. *cis*- und *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure,
V. Dihydro-o-phthalsäuren,
VI. Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren.

Mit der Darstellung der *cis*- und *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure[2]) durch Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure ist in der Gruppe der Tetrahydro-o-phthalsäuren ein weiterer Typus strukturell festgelegt und damit zugleich die größte Unsicherheit beseitigt, die dem System der isomeren Tetrahydro-o-phthalsäuren

[1]) Zur Kenntnis der Diensynthese XVII. Mitt.
[2]) Vgl. die voranstehende Arbeit.

bisher noch anhaftete. Nach A. v. Baeyer sind insgesamt 4 strukturisomere Säuren zu erwarten:



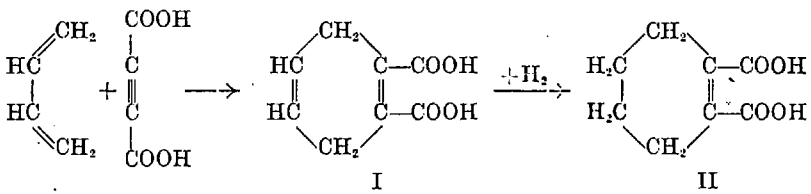
Von diesen 4 Strukturtypen existieren die beiden letzten in je einer *cis*- und einer *trans*-Form und von diesen 4 Stereoisomeren wiederum sind 3, nämlich die *cis*- und die *trans*-Form der Δ^3-Reihe sowie die *trans*-Form der Δ^4-Reihe in enantiomorphe Formen aufspaltbar. Die *cis*-Form der Δ^4-Säure ist als meso-Typus unspaltbar. Durch Reduktion der o-Phthalsäure mit Hilfe von Na-amalgam hat seinerzeit A. v. Baeyer in den achtziger Jahren[3]) des vorigen Jahrhunderts von den 4 struktur-isomeren Tetrahydro-o-phthalsäuren 3 Typen dargestellt, eine von ihnen in ihrer *cis*- und *trans*-Form. A. v. Baeyer erzielte diese Ergebnisse mit den spärlichsten Hilfsmitteln — praktisch auf der Grundlage einer damals für cyclo-aliphatische Verbindungen noch kaum vorhandenen Versuchsmethodik — strukturchemisch allein geleitet von wenigen unsicheren Parallelen im Verhalten ungesättigter aliphatischer Fettsäuren — stereochemisch orientiert an den noch wenig entwickelten Le Bel van't-Hoff'schen Vorstellungen, deren Gültigkeit für die Isomerieverhältnisse hydrierter Ringsysteme erwiesen zu haben erst sein Verdienst wurde. Eingedenk dieser Voraussetzungen der Arbeiten A. v. Baeyers hat man diese Untersuchungen, die oftmals mehr Entscheidungen eines genialen Sinnes für die Tragfähigkeit von chemischen Analogien als das Resultat strenger Beweisgänge vorstellen, mit Recht als Werke vollendeter Meisterschaft gewertet. Von diesem Rang büßen sie kaum etwas ein, wenn wir heute, mehr als 50 Jahre nach ihrem Abschluß, im Besitze einer verfeinerten Methodik wenige Korrekturen an ihnen vornehmen müssen. Sie sind, wie im folgenden zu zeigen sein wird, geringfügig und haben bezeichnenderweise kaum den Reinheitsgrad der dargestellten Individuen zum Gegenstand. Vielmehr beziehen sie sich allein auf ihre formelmäßige Zuordnung, und auch diese erwies sich nur in einem einzigen Falle als unrichtig.

In den folgenden Absätzen vergleichen wir die Säuren A. v. Baeyers mit den neuerdings erhaltenen Typen. Dieser Vergleich gewinnt an Sicherheit durch den Umstand, das jetzt alle strukturisomeren Tetrahydro-o-phthalsäuren einschließlich ihrer *cis*- und *trans*-isomeren Unterformen zugänglich sind.

[3]) Über einen ersten von A. v. Baeyer angeregten Vorläufer dieser Arbeiten vgl. C. Graebe und O. Born, A. 142, 330 (1867).

I. Die Δ^1-Tetrahydro-o-phthalsäure (II)

Diese isomere Form der Tetrahydro-o-phthalsäure wurde durch Diensynthese der freien Acetylen-dicarbonsäure mit Butadien und anschließende partielle katalytische Hydrierung der $\Delta^{1,4}$-Dihydro-o-phthalsäure (I) erhalten[4]):



I II

Die auf diese Weise dargestellte Säure stimmt in ihren Eigenschaften mit der Δ^1-Säure überein, die A. v. Baeyer[5]) seinerzeit aus der im folgenden Absatz behandelten Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III), einem unmittelbaren Reduktionsprodukt der o-Phthalsäure, gewonnen hat. Die Konstitutionsermittlung beruhte auf dem oxydativen Abbau der Δ^1-Säure zur Adipinsäure und vor allem auf den ausgeprägten Analogien ihrer Eigenschaften zu denjenigen der Dimethyl-maleinsäure.

Die präparativ bequemen Darstellungen der Δ^1-Tetrahydro-o-phthalsäure (II), die auf der Cyanhydrin-reaktion des Cyclohexanon-1-carbonsäure-esters beruhen, sind nicht als Argumente für die Lage der Doppelbindung heranzuziehen[6]).

II. Die Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III)

In den Arbeiten A. v. Baeyers nimmt diese Säure eine Schlüsselstellung ein, da sie das Hauptprodukt der Reduktion sowohl der Phthal- als auch der $\Delta^{2,6}$-Dihydro-o-phthalsäure dann vorstellt, wenn die Einwirkung des Na-amalgams in der Hitze vorgenommen wird[7]). Dank ihrer früh beobachteten leichten Anhydrisierbarkeit mit kaltem Acetylchlorid gelang es, die freie Säure (Schmp. 215°) über das

[4]) K. Alder und K. H. Backendorf, B 71, 2199 (1938).

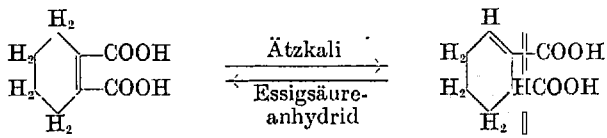
[5]) A. 258, 203 (1890). Die auf beiden Wegen bereiteten Anhydride schmelzen bei 78°; eine geringe Differenz in den Schmelzpunkten für die freie Säure 120° bei A. v. Baeyer, 127° bei K. Alder und K. H. Backendorf, fällt bei der großen Neigung der Säure, in ihr Anhydrid überzugehen, kaum ins Gewicht.

[6]) So erhalten W. Hückel und U. Lampert, B 67, 1811 (1934) bei ihrer Aufarbeitung die Δ^1-Säure, während G.A.R. Kon und B. L. Nandi, Soc. 1933, 1631 auf dem gleichen Wege zur Δ^2-Säure gelangen.

[7]) A. 258, 160, 198 (1890); die dort erhaltene Säure enthält neben der Δ^2-Säure als Hauptprodukt stets etwas Δ^3-Säure (bei A. v. Baeyer „Δ^{4}"-Säure) als Nebenprodukt. Eine elegante Abwandlung des v. Baeyerschen Reduktionsverfahrens haben F. Fichter und Ch. Simon, Helv. XVII, 1218 (1934) aufgefunden in der indirekten elektrochem. Reduktion der Phthalsäure an der Quecksilber-kathode. Nach dieser Methode entsteht die reine Δ^2-Säure in einer Ausbeute von 78 Proz. d. Th.

wohldefinierte Anhydrid (Schmp. 78—79°) rein darzustellen und durch Derivate zu charakterisieren.

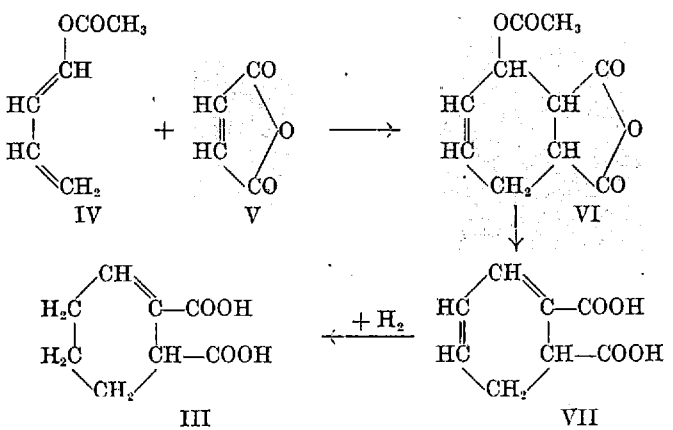
Das Hauptargument für die Lage der Doppelbindung in Δ^2-Stellung bildet bei A. v. Baeyer[8]) der Übergang der Δ^1-Tetrahydro-o-phthalsäure (II) in die Δ^2-Form (III) durch Einwirkung von Alkali in der Hitze. Dieser Vorgang wird als Parallele zur Bildung der Itacon- aus Citraconsäure, die unter gleichen Bedingungen vor sich geht, interpretiert:



II III

Diese Beziehung erfährt eine Ergänzung durch die rückläufige Relation, die Bildung des Anhydrides der Δ^1-Säure (II) aus Δ^2-Säure (III) im Schmelzfluß[9]) (oder bei anhaltendem Kochen mit Essigsäure-anhydrid).

Die Konstitution der Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III) ergibt sich mit aller Sicherheit durch eine Synthese, die den Stoff auch präparativ zugänglich macht. Die Anlagerung von 1-Acetoxy-butadien (IV) an Maleinsäure-anhydrid (V) führt unter milden Bedingungen in hohen Ausbeuten zum 3-Acetoxy-Δ^4-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrid (VI), das bei der Behandlung mit Salzsäure unter Abspaltung von Essigsäure die $\Delta^{2,4}$-Dihydro-o-phthalsäure (VII) liefert[10]).



IV V VI

III VII

Wie wir fanden, ist der Unterschied in den Geschwindigkeiten, mit der die beiden Doppelbindungen der Säure (VII) bei der katalytischen

[8]) A. 258, 164 (1890).
[9]) A. 258, 202 (1890); s. auch G. A. R. Kon und B. L. Nandi Soc. 1933, 1631.
[10]) W. Flaig, Chem. Berichte des R.W.A. 1942, S. 1098.

Hydrierung abgesättigt werden, groß genug, um ihre partielle Reduktion zur einfach ungesättigten Säure (III) zu ermöglichen. Die auf diesem Wege erhaltene Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III) erweist sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem Präparat A. v. Baeyers.

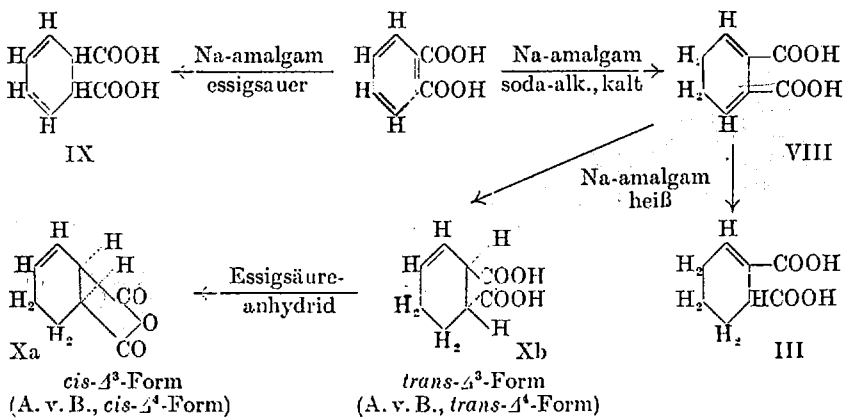
Durch die dargelegten Übergänge dürfte die Konstitution der Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III) — auch von der Seite der Synthese her — hinlänglich begründet sein, zumal alle anderen Lagen der Doppelbindung, wie aus dem Vorausgehenden und dem Folgenden sicher hervorgeht, in anderen Verbindungen realisiert sind.

III. Die *cis*- und *trans*-Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (Xa u. Xb)

Während in den beiden vorangehenden Abschnitten bei der Besprechung der Δ^1- und der Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure die Übereinstimmung der Ergebnisse A. v. Baeyers mit neueren Erkenntnissen vollständig ist, verliert die Situation zunächst sehr an Klarheit, wenn wir zu den Δ^3- und Δ^4-Formen übergehen.

Es gelang A. v. Baeyer auf dem sogleich zu besprechenden Wege über die Δ^1- und die Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäuren hinaus eine dritte strukturisomere Form in ihren beiden sterischen Varianten herzustellen. Für eine exakte Entscheidung der noch verbleibenden Alternative ihrer Zugehörigkeit zur Δ^3- oder Δ^4-Reihe aber reichten die damals zur Verfügung stehenden Argumente nicht aus. Hier liegt, wie wir heute wissen, in den umfassenden Untersuchungen über die Reduktion der o-Phthalsäure die einzige vorzunehmende größere Korrektur.

Schon in seinen älteren Untersuchungen gelangte A. v. Baeyer zu einer neuen, von der Δ^1- und Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure verschiedenen Verbindung, deren Darstellung ersichtlich keinen sicheren Schluß auf die Lage ihrer Doppelbindung zuläßt.



Die Reduktion der Phthalsäure in sodaalkalischer Lösung mit Na-amalgam führt, bei Raumtemperatur durchgeführt, zur $\Delta^{2,6}$-Dihydro-o-phthalsäure (VIII)[11]), die bei weiterer Einwirkung von Na-amalgam in der Hitze[12]) ein Gemisch zweier Säuren ergibt. Eine von ihnen ist die bereits besprochene Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III), die zweite spricht A. v. Baeyer als „*trans*-Δ^4-Tetrahydro-phthalsäure" an. Als einziges Argument steht die relative Stabilität in der Lage der Doppelbindung zur Verfügung.

„Die Δ^3-Säure muß nach den bei den Hydro-terephthalsäuren gemachten Erfahrungen beim Kochen mit Natronlauge eine Umlagerung erfahren; da die vorliegende Säure nun, wie auch schon aus der Darstellung hervorgeht, hierdurch nicht verändert wird, so folgt, daß sie die Δ^4-Säure sein muß."[13])

Die *trans*-Stellung der beiden Carboxyl-gruppen in dieser mutmaßlichen Δ^4-Säure wird aus dem Vergleich der Schmelzpunkte der freien Säure (218°) und ihres *trans*-Anhydrides (140°) mit den gleichhochschmelzenden Analoga in der Hexahydro-o-phthalsäure-reihe gefolgert. Beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid lagert sich das *trans*-Anhydrid rasch in ein neues Anhydrid um, in dem A. v. Baeyer — nach anfänglicher Reserve[14]) — schließlich[15]) die zu seiner Δ^4-Säure zugehörige *cis*-Form sieht (Schmp. des Anhydrides 58—59°, Schmp. der freien Säure 174°)[16]).

Diese ersichtlich auf nur schwachen Argumenten aufgebaute Entscheidung trifft nicht zu. Vielmehr erweisen sich die in der vorangehenden Untersuchung durch Diensynthese von *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure erhaltenen *cis*- und *trans*-Formen der Δ^3-Reihe (Xa und Xb) mit den v. Baeyerschen *cis*- und *trans*-„Δ^4"-Formen als identisch. A. v. Baeyer hat die Δ^4-Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure nie in den Händen gehabt, da sie offenkundig bei der Reduktion der Phthalsäure mit Na-amalgam nicht auftreten und auch durch die bislang durchgeführten zahlreichen Isomerisationen nie erreicht worden sind.

Hier erscheint die Frage berechtigt, wie weit sich diese Erkenntnis auf die Interpretation des Reduktionsvorganges auswirkt.

[11]) A. v. Baeyer, A. 258, 188 (1890); A. 269, 152, 194 (1892).

[12]) A. v. Baeyer, A. 258, 210 (1890); A. 269, 195 (1892). Diese Säure (VIII) verdankt einer durch Alkali bewirkten Umlagerung der zuerst gebildeten $\Delta^{3,5}$-Dihydro-o-phthalsäure (IX) [A v. B. A. 269, 154 (1892)] ihre Entstehung. A. 269, 148 (1892).

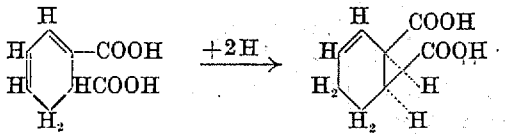
[13]) A. v. Baeyer, A. 258, 166 (1890).

[14]) In seiner ersten Abhandlung A. 258, 167 (1890) spricht A. v. B. — mit starkem Vorbehalt — diese Isomerisierung nicht als den sterischen Übergang *trans*-Δ^4-Form → *cis*-Δ^4-Form an, sondern vermutet eine gleichzeitige Wanderung der Doppelbindung im Sinne des Überganges *trans*-Δ^4-Form → *cis*-Δ^3-Form.

[15]) A. 269, 159, 204 (1892).

[16]) Diese *cis*-Säure entsteht auch durch Reduktion der $\Delta^{2,4}$-Dihydro-o-phthalsäure mit Na-amalgam in der Kälte. A. v. B. A. 269, 202 (1892). Auch diese Bildungsweise läßt jedoch einen Schluß auf die Lage der Doppelbindung in dem Reduktionsprodukt nicht zu.

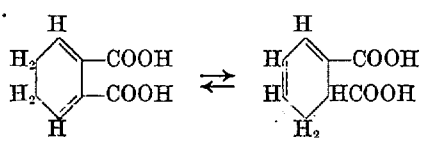
1. Nach A. v. Baeyer[17]) ist die $\Delta^{2,4}$-Dihydro-o-phthalsäure (VII) die einzige Dihydro-phthalsäure, die in der Kälte mit Na-amalgam reduziert wird. Das ausschließliche Produkt dieser Reduktion ist die *cis*-Form der Δ^3-Tetrahydro-o-phthalsäure (Xa) (bei A. v. B. der Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure):



VII Xa

d. h. der Vorgang ist als 1,4-Addition aufzufassen[18]).

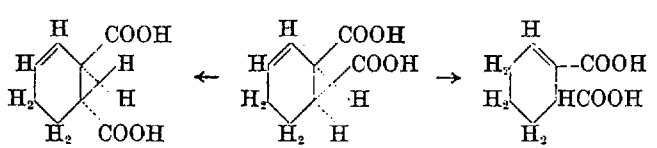
2. Die Reduktion der $\Delta^{2,6}$-Dihydro-o-phthalsäure (VIII) mit Na-amalgam in der Hitze ergibt neben der Δ^2- die *trans*-Δ^3-Säure (bei A. v. Baeyer die *trans*-Δ^4-Säure). Dieser Vorgang wird verständlich unter Berücksichtigung eines zwischen der $\Delta^{2,6}$- (VIII) und $\Delta^{2,4}$- (VII) Säure bestehenden Gleichgewichtes[19]), das sich in Gegenwart von Alkali einstellt:



VIII VII

Die Bildung der Δ^3-Form dürfte sich aus der $\Delta^{2,4}$-Säure (VII) im Sinne von 1. vollziehen, während die Entstehung der Δ^2-Säure zum Teil direkt aus der $\Delta^{2,6}$-Säure, zum Teil durch Umlagerung sekundär aus der Δ^3-Säure zu erklären ist.

3. Die *cis*-Δ^3-Säure (Xa) erleidet mit Alkali eine Isomerisation, die zum Teil die *trans*-Form (Xb) der Δ^3-Säure, zum Teil Δ^2-Säure (III) ergibt:



Xb Xa III

[17]) A. 269, 157 (1892).

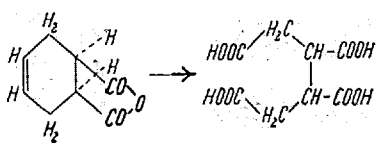
[18]) Vgl. dagegen die katalytische Hydrierung der $\Delta^{2,4}$-Dihydro-o-phthalsäure in Absatz II.

[19]) A. 269, 156 (1892).

Diese Isomerisation ist jetzt als Umwandlung des Δ^3-Typus ohne weiteres verständlich, während sie für eine Δ^4-Säure mit stabiler Lage der Doppelbindung von A. v. Baeyer selbst als ungewöhnlich empfunden wurde[20]).

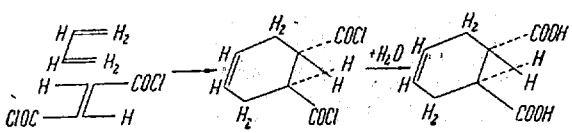
IV. Die *cis*- und *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa und XIb)

Dieser Strukturtypus ist bislang allein auf dem Wege der Diensynthese zugänglich. Die *cis*-Form der Säure entsteht durch Addition von Butadien an Maleinsäure-anhydrid in hervorragender Reinheit[21]). Die Lage ihrer Doppelbindung, schon nach der Synthese kaum zweifelhaft, ist durch Oxydation der Säure mit Kalium-permanganat zu n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure eindeutig festgelegt[22]):



XIa XII

Die *trans*-Form dieser Reihe haben wir jetzt durch Addition von Butadien an Fumarsäure-chlorid (XIII) und nachfolgende Hydrolyse des Adduktes (XIV) erhalten. Wie nach dem „*cis*-Prinzip" für Diensynthesen zu erwarten stand, bildete sich die Säure (XIb) nach diesem Verfahren in sterisch einheitlicher Form:



XIII XIV XIb

Mit Essigsäure-anhydrid gekocht, geht sie in das *trans*-Anhydrid über, das bei der Hydrolyse die Säure XIb unverändert regeneriert.

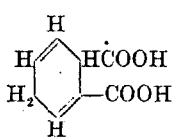
Von den Eigenschaften dieser Säure fällt der verhältnismäßig niedrige Schmelzpunkt der freien Säure und der hohe Schmelzpunkt ihres Anhydrides auf. Er entspricht dem hohen Schmelzpunkt des *cis*-Δ^4-Anhydrides wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht:

[20]) A. 258, 167 (1890); A. 269, 159 (1892).
[21]) O. Diels und K. Alder, A. 460, 113 (1928).
[22]) O. Diels und K. Alder, B. 62, 2087 (1929).

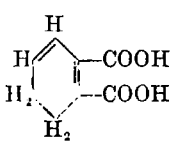
Name	Schmp. der Säure	Schmp. des Anhydrides
Δ^1-Säure	120°	74°
Δ^2-Säure	215°	78—79°
Δ^3-Säure		
cis-Form	174°	58—59°
trans Form	218°	140°
Δ^4-Säure		
cis-Form	166°	103—104°
trans-Form	172°	188°

V. Die Dihydro-o-phthalsäuren

Mit der Klärung der im Vorangehenden behandelten Fragen ist in der Reihe der Tetrahydro-o-phthalsäuren ein gewisser Abschluß erreicht, nachdem ein solcher bei den Hexahydro-o-phthalsäuren bereits vor langer Zeit in der bekannten Aufspaltung der *trans*-Form in ihre Antipoden durch A. Werner[23]) gegeben war. Die Gruppe der Dihydro-o-phthalsäuren kann solange nicht als voll entwickelt gelten, als dort heute noch 2 Typen unbekannt geblieben sind, die allem Anschein nach bei den Isomerisationen in dieser besonders umlagerungsfreudigen Klasse eine wichtige Rolle spielen, nämlich die $\Delta^{2,5}$- und die $\Delta^{1,3}$-Dihydro-o-phthalsäure (XV) und (XVI):

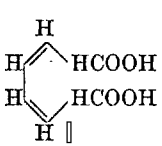


XV

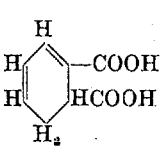


XVI

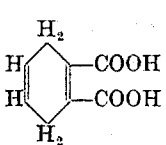
Von dieser Lücke abgesehen, können die bekannten Typen der $\Delta^{3,5}$-, der $\Delta^{2,4}$-, der $\Delta^{1,4}$- und der $\Delta^{2,6}$-Säuren als gesichert gelten:



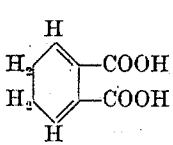
$\Delta^{3,5}$



$\Delta^{2,4}$



$\Delta^{1,4}$



$\Delta^{2,6}$

[23]) A. Werner und E. Conrad, B. 32, 3052 (1899).

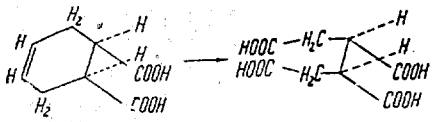
Auch für die methodische Behandlung dieser Klasse hat die Diensynthese neue und weite Möglichkeiten geschaffen[24]). Sie haben für die Konstitution dieser Cyclo-hexadien-derivate bisher eine volle Bestätigung der Ergebnisse A. v. Baeyers gebracht. Präparativ haben sie vor allem die $\Delta^{2,4}$- und die $\Delta^{1,4}$-Säure zu leicht zugänglichen Verbindungen gemacht.

Von diesen Untersuchungen war oben im anderen Zusammenhang[25]) bereits die Rede. Hier bleibt allein nachzutragen, daß auch die $\Delta^{3,5}$-Dihydro-o-phthalsäure in ihrer Konstitution wiederholt[26]) durch die Ergebnisse von Diensynthesen bestätigt worden ist.

VI. Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren

Durch die Untersuchungen von K. v. Auwers[27]) sind die beiden diastereomeren n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren bekannt. Ihre Synthese aus Na-Malonester und Aconitsäure-ester und ihre Abwandlungen ließen jedoch bislang eine sterische Zuordnung zur *rac*- oder zur *meso*-Reihe nicht zu.

Wie im allgemeinen beim Weinsäure-typus könnte auch hier die Frage durch Aufspaltung einer der beiden Formen in die Antipoden ihre Beantwortung finden. Sie läßt sich nach der Darstellung der *cis*- und *trans*-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) und (XIb) auch dadurch entscheiden, daß man diese beiden Säuren vorsichtig zu den beiden n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren (XIIa) und (XIIb) oxydiert. Dann muß die *cis*-Säure (XIa) zur *meso*- (XIIa), die *trans*-Säure zur *rac*-Form (XIIb) führen:



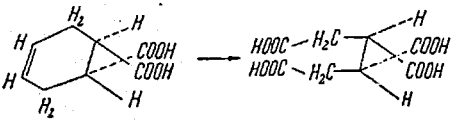
XIa XIIa

[24]) Untersuchungen, die unter anderen Gesichtspunkten am Chem. Inst. in Köln ausgeführt wurden (Diss. Karl Broockmann, Köln 1948; Dipl.-Arbeit Kurt Triebeneck, Köln 1949) haben mehr zufällig auch die analogen Säuren der Naphthalin-Reihe zugänglich gemacht. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist in Vorbereitung.

[25]) Für die $\Delta^{1,4}$-Dihydro-o-phthalsäure s. Abs. I; für die $\Delta^{2,4}$-Säure vgl. Abs. II; s. auch K. Alder und K. H. Backendorf, B. 71, 2199 (1938) und W. Flaig, Chem. Ber. des R.W.A. 1942, S. 1089

[26]) O. Diels und K. Alder, A. 490, 259 (1931); K. Alder und H. F. Rickert, A. 524, 180 (1936).

[27]) K. v. Auwers, B. 24, 312 (1891); B. 26, 364 (1893).
K. v. Auwers und A. Jacob, B. 27, 1114 (1894).
K. v. Auwers und T. v. Bredt, B. 28, 882 (1895).



XIb XIIb

Die Oxydation der *cis*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) mit Kaliumpermanganat wurde, wie bereits erwähnt, schon vor längerer Zeit[28]) durchgeführt. Da jene Arbeit ausschließlich die Strukturfestlegung der Tetrahydro-o-phthalsäure zum Ziele hatte, begnügte man sich damit, eine n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure aus dem Oxydationsansatz zu isolieren auf einem Wege, der auf die sterischen Zusammenhänge beider Säuren keinen Schluß mehr zuließ.

Nach der Darstellung der *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIb) haben wir jetzt beide Tetrahydro-o-phthalsäuren oxydiert und erhielten bei schonender Aufarbeitung aus der *cis*-Säure (XIa) eine niedrigschmelzende „n"-n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIa) (Schmp. 188—189°) und aus der trans-Säure (XIb) ein hochschmelzendes „h"-Isomeres (Schmp. 236—237°) (XIIb). Beide isomeren Säuren erweisen sich durch ihre Eigenschaften und durch ihre Derivate (Dianhydride und Tetramethylester) als identisch mit den von v. Auwers beschriebenen Präparaten. Daraus folgt:

Die „n"-Säure von v. Auwers stellt den meso-, seine „h"-Säure den rac-Typus vor.

Beschreibung der Versuche

Die Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III)

Über die Addition von 1-Acetoxy-butadien an Maleinsäure-anhydrid s. W. Flaig, Chem. Berichte des R.A.W., Nov. 1942. Die dort empfohlenen Redox-inhibitoren lassen sich für den vorliegenden Zweck auch durch andere Polymerisationsverzögerer ersetzen.

Das 3-Acetoxy-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (VI) wird — gleichfalls nach den Agaben von W. Flaig l. c. — durch kurzes Erwärmen mit conc. Salzsäure in die $\Delta^{2,4}$-Dihydro-o-phthalsäure (VII) vom Schmelzpunkt 180° überführt.

Partielle katalytische Hydrierung zur Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III)

1,5 g $\Delta^{2,4}$-Dihydro-o-phthalsäure (VII) werden in Eisessiglösung mit Pt-dioxyd als Katalysator solange in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die für eine Doppelbindung notwendige Menge Wasserstoff verbraucht ist.

[28]) O. Diels und K. Alder, B. 62, 2087 (1929).

Die beim Abdampfen des Eisessigs i. V. kristallin zurückbleibende Säure zeigt nach 2—3maligem Umlösen aus Acetonitril — in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur[29]) — den Schmp. von 215° der Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure (III).

$C_8H_{10}O_4$ (170) Ber. C 56,4 H 5,9
Gef. » 56,4, 56,4 » 6,0, 6,0

Anhydrid. Man übergießt die Säure mit einem Überschuß von kaltem Acetylchlorid und überläßt den Ansatz mehrere Stunden lang bei Raumtemperatur sich selbst. Dabei tritt, wie A. v. Baeyer l. c. als Charakteristikum für die Δ^2-Tetrahydro-o-phthalsäure hervorhebt, bereits in der Kälte Auflösung ein, und beim Abdampfen des Acetyl-chlorides i. V. bleibt das Anhydrid in kristalliner Form zurück. Aus einem Gemisch von Äther und Petroläther umkristallisiert, schmilzt es bei 78° (nach A. v. Baeyer bei 78—79°).

$C_8H_8O_3$ (152) Ber. C 63,2 H 5,2
Gef. » 62,7 » 5,3

Mit wenig Wasser erwärmt, liefert das Anhydrid die Ausgangssäure unverändert wieder zurück.

Die *cis*- und *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa u. XIb)

Die *cis*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) ist seit ihrer ersten Darstellung[30]) wiederholt auf dem gleichen Wege durch Diensynthese des Butadiens mit Maleinsäure-anyhdrid erhalten und beschrieben worden.

trans-Δ^4-*Tetrahydro-o-phthalsäure* (XIb)

In eine abgewogene Menge von Fumarsäure-chlorid, das mit trockenem Äther verdünnt ist, leitet man portionsweise unter Eiskühlung etwas mehr als die für 1 Mol berechnete Menge Butadien ein. Das Ende der sehr glatt verlaufenden Reaktion erkennt man unschwer daran, daß die Reaktionsflüssigkeit bei Unterbrechung der Kühlung sich nicht mehr erwärmt.

Nachdem i. V. alles bei 100° Flüchtige abdestilliert worden ist, trägt man das Reaktionsprodukt, ein kaum gefärbtes Öl, unter Turbinieren allmählich in kaltes Wasser ein. Am Ende der Hydrolyse hat sich das Öl in eine farblose kristalline Masse umgewandelt.

Die so erhaltene *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIb) schmilzt bei 172° und zeigt im Gemisch mit der zugehörigen *cis*-Säure[30]) vom Schmp. 166° eine starke Depression.

$C_8H_{10}O_4$ (170) Ber. C 56,4 H 5,9
Gef. » 56,4, 56,4 » 5,9, 5,9

trans-Anhydrid. Bei 1stündigem Kochen der Säure mit Essigsäure-anhydrid oder mit Acetyl-chlorid erhält man das Anhydrid in Form von glänzenden Blättchen. Schmp. 186° (aus Essigester).

$C_8H_8O_3$ (152) Ber. C 63,2 H 5,2
Gef. » 63,1, 63,1 » 5,2, 5,2

Das isomere *cis*-Anhydrid der Δ^4-Reihe schmilzt bei 104°[30]).

---

[29]) A. v. Baeyer, A. 258, 200 (1890).
[30]) O. Diels und K. Alder, A. 460, 113 (1929).

Oxydation der trans-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIb) *zur rac-n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure* (XIIb)

5 g *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure werden mit 3 g wasserfreier Soda in ½ l Wasser gelöst und unter Eiskühlung solange tropfenweise mit einer 4proc. Kaliumpermanganat-lösung versetzt, bis die rote Farbe 2 Stunden lang bestehen bleibt. Nach der Reduktion des unverbrauchten Permanganats mit etwas Natriumbisulfit in der Kälte saugt man vom Mangandioxyd-hydrat scharf ab, engt das Filtrat i. V. stark ein, säuert es mit verd. Salzsäure an und bringt es i. V. zur Trockne.

Der kristalline Rückstand wird 2mal je ½ Stunde lang mit 200 ccm trockenem Aceton ausgekocht. Beim Abdampfen des Acetons bleibt die *rac*-n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIb) in fast quantitativer Ausbeute als farblose Kristallmasse zurück, die nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton bei 236—237° schmilzt[31]).

rac-Di-anhydrid. Bei mehrstündigem Kochen der *rac*-n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure mit einem großen Überschuß von Acetyl-chlorid geht die Säure allmählich in Lösung und man erhält nach dem Abdampfen des Acetyl-chlorides das Di-anhydrid in farblosen Kristallen vom Schmp. 172—173° (aus Essigester und Ligroin[31]).

$C_8H_6O_6$ (198) Ber. C 48,5 H 3,0
Gef. » 48,5 » 3,1

Den *rac*-Tetramethylester erhält man aus der freien Säure mit Diazomethan. Farblose Kristalle (aus Äther und Ligroin) Schmp. 62°[31]).

$C_{12}H_{18}O_8$ (290) Ber. C 49,7 H 6,2
Gef. » 49,7, 49,7 » 6,3, 6,3

Oxydation der cis-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) *zur meso-n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure* (XIIa)

Diese Oxydation, bei der die „n"-Säure von K. v. Auwers erhalten wurde, ist bereits beschrieben[32]). Die Art der Aufarbeitung — Kochen des Rohproduktes mit Essigsäure-anhydrid und Darstellung der freien Säure über das Di-anhydrid — schlossen eine Umlagerung nicht aus, und die Frage nach der Konfiguration der „n"-Säure mußte seinerzeit offenbleiben.

Da, wie im vorangehenden Abschnitt gezeigt wurde, die „h"-Säure das Oxydationsprodukt der *trans*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIb) vorstellt und mithin zum *rac*-Typus gehört, ist die seinerzeit isolierte „n"-Säure ohne Konfigurationsänderung aus der *cis*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) hervorgegangen und als meso-Form anzusprechen.

Für ihre vereinfachte Darstellung hat sich die Oxydation der *cis*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure mit Salpetersäure als sehr brauchbar erwiesen:

2 g *cis*-Δ^4-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) werden mit 24 ccm HNO_3 (d = 1,44) übergossen und in der Kälte sich selbst überlassen. Die Oxydation erfolgt unter schwacher Erwärmung und allmählicher Auflösung der Ausgangssäure. Im Verlauf von 3 bis 4 Tagen fällt die *meso*-Form der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIa) in fast reiner Form kristallinisch aus. Schmp. 188—189° (aus

[31]) K. v. Auwers und A. Jacob, B. 27, 1114 (1894) geben für ihre „h"-Säure den Schmp. 236—237°, für das „h"-Di-anydrid den Schmp. 168° und für den „h"-Tetramethylester den Schmp. 63—64° an.

[32]) O. Diels und K. Alder, B. 62, 2087 (1929).

Aceton)[33]). Das *meso*-Dianhydrid entsteht aus der *meso*-Säure durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid. Schmp. 248°[33]).

Bei der Behandlung mit Wasser erfolgt Rückbildung der unveränderten Säure vom Schmp. 188—189°. Der *meso*-Tetramethyl-ester entsteht aus der Säure mit Diazomethan. Schmp. 75° (aus Äther und Ligroin)[33]).

$C_{12}H_{18}O_8$ (290) Ber. C 49,7 H 6,2
Gef. » 49,7, 49,7 » 6,2, 6,2

Über den Aufbau von α-Terpineol durch Diensynthese

Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden[1])

Von *Kurt Alder und Wilhelm Vogt*

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

In der ersten der beiden vorangehenden Arbeiten wurde die Frage nach dem Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden aufgeworfen und dort für die Kombination *trans*-Butadien-1-carbonsäure und Acrylsäure auch experimentell behandelt. Die folgerichtige Weiterführung des Gegenstandes führt zunächst vom einfach α-substituierten Dien zum Dien mit einem Substituenten in β-Stellung. Wir wählten als erstes Untersuchungsobjekt das Isopren, das wir — aus sogleich noch zu erörternden Gründen — an Methyl-vinyl-keton und an Acrylsäure-ester addierten[2]).

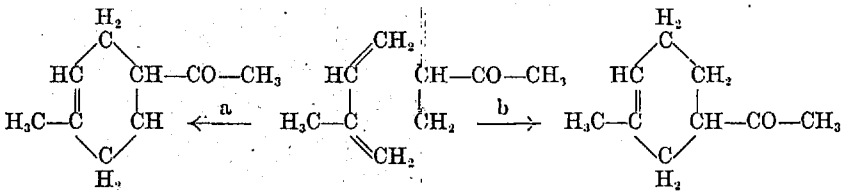
Die Diensynthese des Isoprens mit Methyl-vinyl-keton verläuft sehr glatt und führt in hoher Ausbeute zu einem Additionsprodukt, das sich verhältnismäßig leicht und vollständig in seiner Konstitution festlegen ließ. Der Ausgangspunkt für diese Untersuchung war auch hier die Frage, ob von den beiden möglichen Reaktionen a und b eine wesentlich schneller abläuft als die andere, ob mit anderen Worten unter den Reaktionsprodukten in diesem Fall der *meta*- oder der *para*-Typus überwiegt.

---

[33]) K. v. Auwers und A. Jacob, l. c., geben für ihre „n"-Säure den Schmp. 189°, für das „n"-Dianhydrid den Schmp. 248° und für den „n-Tetramethylester" den Schmp. 75—76° an.

[1]) Zur Kenntnis der Diensynthese. XVIII. Mitt. Die vorliegende Untersuchung lag — wie die nachfolgende — fertig vor, als unsere Zusammenarbeit im Sommer 1944 durch die Kriegsverhältnisse eine lange Unterbrechung erfuhr. Eine erste vorläufige Mitteilung unserer Ergebnisse findet sich bei K. Alder, FIAT Review, „Die Diensynthese". Manuskriptabheferung 1. 7. 1947.

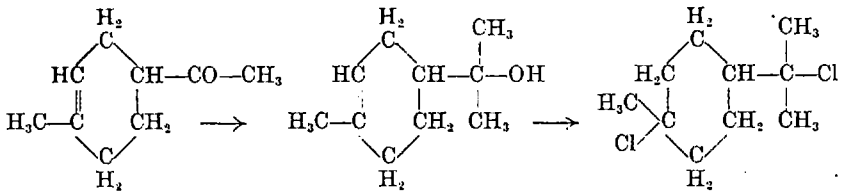
[2]) Die Addition von Methyl-vinyl-keton wurde unabhhängig von uns auch von A. A. Petrow, C. 1942 I, 611 und von H. Fiesselmann (Privatmitteilung) ohne nähere Untersuchung der Strukturfrage durchgeführt. Die Veröffentlichungen wurden uns erst nach Fertigstellung unserer Arbeit bekannt und unterscheiden sich im Ziel und in den methodischen Mitteln von unserem Beitrag.



I II

Die Voraussetzungen für eine eingehende Untersuchung dieser Diensynthese schienen von vornherein außerordentlich günstig, da die eine der beiden Verbindungen, das 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon (I), schon seit längerer Zeit[3]) beschrieben ist. Indessen schien es zweckmäßig, von einem direkten Vergleich abzusehen, nachdem wir erkannt hatten, daß das Addukt nicht ganz einheitlich ist. Bei der Fällung als Semicarbazon entstehen zwei Verbindungen: Als Hauptprodukt ein Stoff vom Schmp. 149°, als untergeordnetes Nebenprodukt ein Semicarbazon vom Schmp. 173—175°. Beide Schmp. stimmen mithin nicht überein mit dem von Wallach für das Semicarbazon des 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenons angegebenen Schmp. von 164—165°. Wir konnten davon absehen, dem Grund für diese Unstimmigkeit im einzelnen nachzugehen, als es uns gelang, die Frage nach dem Verlauf der Addition von Isopren an Methyl-vinyl-keton auf einem anderen Wege zu beantworten. Dieser Weg verbindet mit idealen Voraussetzungen für eine möglichst gründliche Analyse des Vorgangs den Reiz der präparativen Darstellung einiger Naturprodukte vom p- und vom m-Menthan-typus. Nachdem wir uns durch eine Dehydrierung unseres Adduktes mit conc. Schwefelsäure zum p-Methyl-acetophenon davon überzeugt hatten, daß das Addukt zur Hauptsache aus der p-Verbindung (I) aufgebaut ist, lag der Gedanke nahe, sich für den Zweck einer vollständigen Erfassung des Vorganges das bekannte außerordentliche Kristallisationsvermögen zunutze zu machen, das gewisse Abkömmlinge des α-Terpineols (III), insbesondere das „*cis*-Terpin-hydrat" sowie das „*trans*-Terpin" auszeichnet.

Um dieses Vorhaben auszuführen, überführten wir das Addukt aus Methyl-vinyl-keton und Isopren mit Methyl-Mg-bromid in einen Alkohol, der in seinen Eigenschaften, insbesondere in seinem intensiven charakteristischen Geruch dem natürlichen *α*-Terpineol (III) glich. Diese Identität geht auch aus allen chemischen Umsetzungen überzeugend hervor. So geht der Alkohol (III) beim Behandeln mit conc. Salzsäure in das Dipenten-bis-hydrochlorid (IV) über:

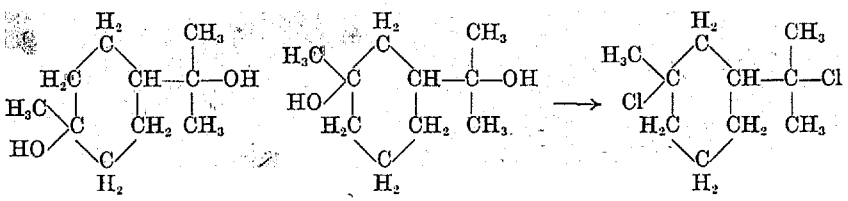


I III IV

[3]) O. Wallach und O. Rahn, A. 324, 89 (1902).

Schon diese Angaben lassen mit voller Deutlichkeit erkennen, daß die Diensynthese des Isoprens an Methyl-vinyl-keton zur Hauptsache zum p-Typus, dem 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon (I) führt. Das Keton der m-Reihe, das 3-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon (II), konnte, wenn überhaupt, nur in untergeordneter Menge in dem Addukt von Isopren an Methyl-vinyl-keton enthalten sein.

Zu einer Präzisierung dieser Aussage, die wir im Interesse weiterer Studien über den Mechanismus der Diensynthese anstrebten, führte das Studium der Hydratisierung unseres Terpineols (III) mit verdünnter Schwefelsäure. Sie ergibt als Hauptprodukt (10 g aus 13 g Rohterpineol) das ausgezeichnet definierte und in seiner Schwerlöslichkeit leicht zu fassende Hydrat des *cis*-p-Menthan-dioles-1,8 (V) („Terpin-Hydrat"), neben einer kleinen Menge von *trans*-p-Menthan-diol-1,8 („trans-Terpin"):



V VI VII

Dank der ausgezeichneten Eigenschaften dieser Hydratisierungsprodukte, die ihre vollständige Abscheidung ermöglichen, gelingt es hier, schließlich noch ein drittes Diol zu fassen und als m-Menthandiol-1,8 (VI) („Carveterpin") durch seine Überführung in Carvestren-bis-hydrochlorid (VII) zu identifizieren. Sein Anteil unter den Reaktionsprodukten ist nur relativ gering.

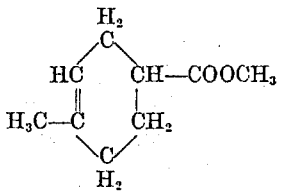
Aus diesen Ergebnissen dürfen wir folgern, daß bei der Addition von Isopren an Methyl-vinyl-keton der zum p-Typus (I) führende Vorgang a soviel schneller verläuft als die in die m-Reihe führende Anlagerung b, daß sie praktisch das Bild vollständig beherrscht. Der Nachweis des Adduktes II im Reaktionsprodukt ist hier nur dank besonders günstiger, auf dem großen Kristallisationsvermögen des „Terpinhydrats" sowie des „*trans*-Terpins" beruhender analytischer Voraussetzungen möglich gewesen.

Verallgemeinerung

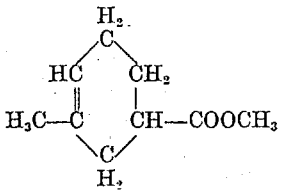
In dem System von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden nimmt das Isopren als Prototyp aller in β-Stellung einfach substituierter Diene eine wichtige Stellung ein. Wir beabsichtigen, seine Additionen an

unsymmetrische philodiene Partner unter den verschiedensten Gesichtspunkten über einen breiten Temperaturbereich in wechselnden Lösungsmitteln bei systematischer Variation von Art und Stellung der Substituenten im Philodien zu studieren mit dem Ziel, über die Natur der Diensynthese auch von dieser Seite her weitere Einblicke zu gewinnen.

Wir haben dieses Studium begonnen bei den Diensynthesen des Isoprens mit Acrylsäure-methylester, mit Acrylsäure-nitril und mit Acrolein[4]). Das Resultat dieser Untersuchungen stimmt vollständig mit den oben beim Methyl-vinyl-keton gewonnenen Ergebnissen überein. Im Fall des Acrylsäure-methylesters haben wir das Addukt, den 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure-methylester (VIII) mit Methyl-Mg-bromid in α-Terpineol (III) überführt und dieses mit Hilfe des Hydratisierungs-Verfahrens analysiert. Auch hier konnten wir den p-Typus fast als alleiniges Reaktionsprodukt nachweisen; die m-Verbindung (IX) entsteht daneben nur in untergeordneter Menge.



VIII

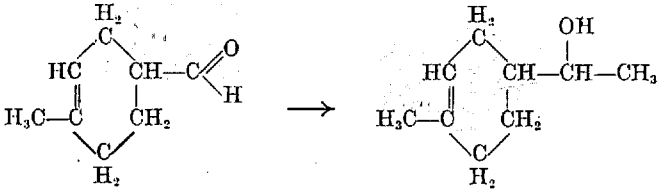


IX

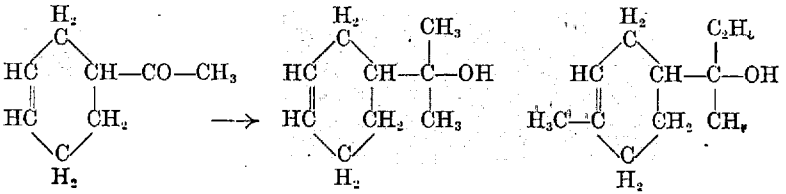
Das Addukt Isopren—Acrylsäure-nitril konnte in bekannter Weise nach Grignard auf den Fall des Methyl-vinyl-ketones zurückgeführt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden inzwischen auch unter präparativen Gesichtpunkten weiter verfolgt[5]). Die Variation der Dienkomponente ebenso wie diejenige der Grignard'schen Reaktion ermöglichte die Darstellung von Homologen und Analogen des α-Terpineols, die sowohl auf ihren Geruch als auch auf ihr Verhalten bei der Hydratisierung hin untersucht wurden.

[4]) Die Addition von Isopren an Acrolein ist erstmalig bei O. Diels und K. Alder, A. 470, 87 (1929) beschrieben. Später haben E. Lehmann und W. Paasche das Addukt durch Oxydation und Dehydrierung auf die p-Toluylsäure zurückgeführt. Ihre Methode reichte zum Nachweis der gleichzeitig in untergeordneter Menge entstandenen m-Verbindung nicht aus. — In einer Reihe von weiteren Mitteilungen über „Neue Diensynthesen" (V. und bisher letzte Mitteilung s. B. 73, 304 (1940)) haben E. Lehmann und Mitarbeiter die Frage nach dem Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden aufgeworfen. Eine kritische Überprüfung dieser Arbeiten hat ergeben, daß sie, mit Ausnahme von dem oben zitierten Beitrag zur Diensynthese des Isoprens, alle in ihren wichtigsten Ergebnissen zu berichtigen sind. Diese Korrektur bezieht sich, wie bald zu zeigen sein wird, weniger auf die experimentellen Tatsachen als auf deren fehlerhafte Interpretation.

[5]) durch Arbeiten, die R. Lienau im Kölner Institut 1943—1944 ausgeführt hat.



X XI



XII XIII XIV

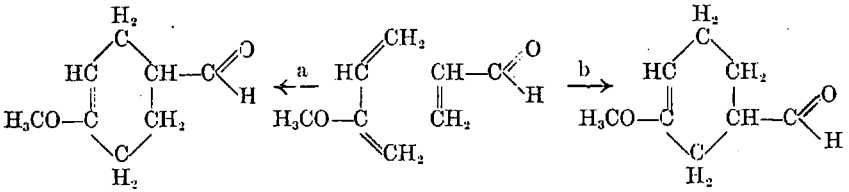
Im Versuchsteil wird die Darstellung zweier isomerer Nor-terpineole beschrieben, von denen das erste (XI) aus dem Addukt X Isopren + Acrolein, das zweite (XIII) aus dem Addukt XII Butadien + Methylvinyl-keton mit Hilfe von Methyl-Mg-bromid bereitet wurde.

Ein „Homoterpineol" (XIV) wurde aus 4-Methyl-Δ^3-tetrahydroacetophenon (I) und Äthyl-Mg-bromid dargestellt.

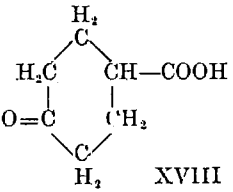
Über die bisher behandelten Diensynthesen des Isoprens hinaus finden sich in der Literatur noch zahlreiche Angaben über die Anlagerungen von Isopren an unsymmetrische Philodiene. Sie können für unsere Studien solange nicht herangezogen werden, als für ihren Verlauf alle Beweisangaben fehlen. Wir müssen uns vorerst mit der Feststellung begnügen, daß unter ihnen über die Diensynthesen des Isoprens jedenfalls nichts zu finden ist, was unseren oben mitgeteilten Ergebnissen zuwiderliefe.

Dagegen liegt für eine andere Klasse von Dienen, die in β-Stellung einfach substituiert sind, für die Alkoxyprene $H_2C{=}CH{-}C(OR){=}CH_2$, in den Arbeiten von H. Fiesselmann[6]) sowie von A. A. Petrow[7]) ein gesichertes Versuchsmaterial vor, das, ganz unabhängig von den in dieser Arbeit entwickelten Gesichtspunkten entstanden, sich in den Rahmen der beim Isopren gewonnenen Erkenntnisse einfügt. Hier ist von den beiden möglichen Diensynthesen a und b nur der Vorgang a nachgewiesen worden, der in die p-Reihe führt. Als unsymmetrische Philodiene fungieren hier vor allem Aldehyde vom Acrolein-Typus. Die Addukte erleiden als Enoläther leicht eine Hydrolyse zur Carbonylverbindung, wobei p-Keto-säuren entstehen. Im einfachsten Falle, bei der Anlagerung von 2-Methoxypren (XV) an das Acrolein liefert das Addukt (XVI) die Cyclohexanon-1-carbonsäure-4 (XVIII).

[6]) Die Chemie 55, 262 (1942); B. 75, 881 (1942).
[7]) C. 1942 I, 2766.

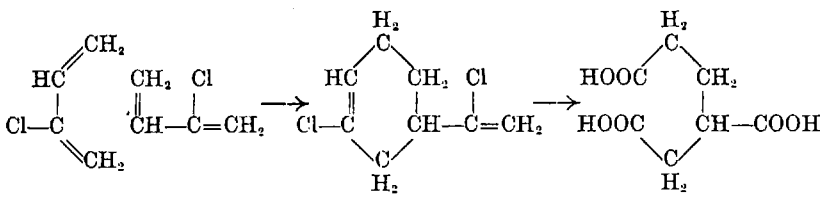


XVI XV XVII



XVIII

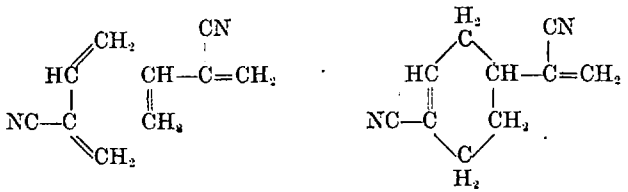
Für das Chloropren (XIX) liegt noch kein abgeschlossenes Material vor. Die Angabe von J. G. T. Brown, J. D. Rose, J. L. Simonsen[8]), wonach die Dimerisation des Diens nach dem folgenden „m-Schema" verläuft und zu XX führen soll, bedarf der Nachprüfung um so mehr, als die in jener Arbeit angeführten Argumente, insbesondere der oxydative Abbau zur n-Butan-1,2,4-tricarbonsäure (XXI), auch mit der „p-Verbindung" vereinbar sind[9]):



XIX XX XXI

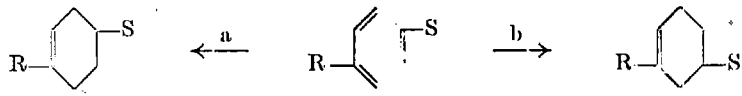
[8]) Soc. **1944**, 101; hier interessiert zunächst nur die nach dem Schema der Diensynthese verlaufende Dimerisation; der unter Achtringbildung vor sich gehende Anteil bleibt vorerst außer Betracht.

[9]) Nach beendeter Niederschrift dieser Mitteilung erschien eine Arbeit von C. S. Marvel und O. Brace (Am. **71**, 37 (1949)), in der die bei 5° durchgeführte Dimerisation des β-Cyan-butadiens (XXII) beschrieben wird als Vorgang, der ausschließlich zum p-Typus (XXIII) führt.



XXII XXIII

Am Schluß dieser Übersicht seien diejenigen Diensynthesen vom Typus



behandelt, bei denen R und S Kohlenwasserstoff-Radikale repräsentieren. Sie sind schon lange bekannt. Die Addition von Myrcen $\left(R = -CH_2-CH_2-CH=C\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\right)$ an Isopren $\left(S = -C\begin{matrix}CH_2\\CH_3\end{matrix}\right)$ verläuft bei 225°, wie L. Ruzicka und W. Bosch[10]) begründeten, nach dem „p-Schema" a, desgleichen die Dimerisation des Myrcens[11]) $\left(R = -CH_2-CH_2-CH=C\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}, S = -C\begin{matrix}CH_2\\CH_2-CH_2-CH=C\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\end{matrix}\right)$, die bei 250—260° zum „α-Camphoren" führt.

In Anbetracht dieser weitgehenden Gültigkeit des „p-Schemas" bei Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden verdient der älteste Fall dieser Klasse, die Dimerisation des Isoprens, unsere besondere Aufmerksamkeit; denn es ist bekannt, daß die Dimerisation des Kohlenwasserstoffes bei 250—290° (in allerdings sehr schlechter Ausbeute) nach dem „p-Schema" verläuft und zum Dipenten führt, während bei tiefen Temperaturen die Bildung des Diprens, also des m-Typus, ganz in den Vordergrund tritt[12]).

Diese Erfahrungen regen dazu an, auch die übrigen oben genannten Diensynthesen in einem größeren Temperaturbereich zu studieren, um festzustellen, ob die beiden zur p- oder m-Verbindung führenden Reaktionen a und b sich in ihrer Temperaturabhängigkeit so stark unterscheiden, daß die Wahl der Reaktionstemperatur die Möglichkeit gibt, die beiden Substituenten R (im Dien) und S (im Philodien) bei der Addition in die jeweils erwünschte Stellung hinein zu dirigieren.

Beschreibung der Versuche

I. Isopren und Methyl-vinyl-keton

4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon (I)

Zu den folgenden Versuchen wurde ein Isoprenpräparat des Handels verwendet, das sehr einheitlich bei 34—35° sott.

45 g Isopren, 42 g Methyl-vinyl-keton und 1 g Hydrochinon werden im Autoklaven 3 Stunden auf 120—130° erhitzt. Die Destillation des Autoklaveninhalts i. V. liefert 63 g Addukt vom Sdp. 85—86°/13 mm.

[10]) Helv. **XIV**, 1336 (1931); vgl. auch F. W. Semmler und K. G. Jonas, B. **46**, 1566 (1913).

[11]) L. Ruzicka und M. Stoll, Helv. **VII**, 271 (1924); F. W. Semmler, K. G. Jonas, B. **46**, 1566 (1913).

[12]) O. Aschan, A. **461**, 9 (1928); Th. Wagner-Jauregg, A. **488**, 176 (1931).

Ansätze mit den gleichen Mengenverhältnissen, die 5 Stunden auf 80° und 1 Stunde auf 160—200° erhitzt werden, ergeben ein ebenfalls scharf bei 85—86°/13 mm siedendes Addukt.

Semicarbazon. Das Keton ergibt beim Schütteln mit einer wäßrigen Lösung von Semicarbazid-acetat ein farbloses Semicarbazon, das roh bei 143—146° schmilzt. Beim Auskochen des Rohprodukts mit Benzol läßt es sich in zwei mengenmäßig sehr ungleiche Anteile zerlegen. Der geringfügige schwer lösliche Rückstand schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 172—175°.

$C_{10}H_{17}ON_3$ (195) Ber. C 61,5 H 8,7 N 21,5
Gef. » 61,6 » 8,7 » 21,4

Aus der Benzollösung gewinnt man als leichtlösliche Hauptmenge ein zweites Semicarbazon, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 149° schmilzt[13]).

Dehydrierung zu p-Methyl-acetophenon

Eine Probe des Addukts wird in einem Rundkolben unter Schütteln mit dem 4fachen Vol. conc. Schwefelsäure über freier Flamme erhitzt, bis eine tiefe Dunkelfärbung auftritt. Dabei entwickelt sich viel Schwefeldioxyd. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser verdünnt, das entstandene p-Methyl-acetophenon mit Wasserdampf abdestilliert und anschließend als Semicarbazon abgeschieden. Es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 207° und wurde mit einem aus käuflichem Keton bereiteten Präparat (Schmp. 207°) durch die Mischprobe identifiziert.

Synthese des α-Terpineols (III)

Man läßt das eingangs beschriebene 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon (I) unter Eiskühlung langsam zum Anderthalbfachen der theoretisch nötigen Menge von Methyl-Mg-bromid-lösung hinzutropfen. Nach 2 Stunden langem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsprodukt durch Eintragen in eine Ammoniumchlorid-Eismischung zersetzt und anschließend in üblicher Weise aufgearbeitet. Der so in guter Ausbeute erhaltene Alkohol bildet eine farblose, schwach viskose Flüssigkeit vom Sdp. 107—108°/19 mm. Sein Siedepunkt[14]), sein charakteristischer Geruch[15]) und vor allem seine im folgenden beschriebenen Abwandlungen zeigen, daß er zum weitaus größten Teil aus α-Terpineol (III) besteht.

---

[13]) Anmerkung: Die Mengenverhältnisse, in denen die beiden Semicarbazone auftreten, lassen darauf schließen, daß das höherschmelzende von ihnen dasjenige der m-Reihe (entspr. II) vorstellt. Das Semicarbazon vom Schmp. 149° ist das 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon-semicarbazon (entspr. I), für das O. Wallach und O. Rahn (A. 324, 89 (1902)) den Schmp. von 164 bis 165° angeben. Bei der Trennung der Semicarbazone ist in geringer Menge gelegentlich ein dritter Stoff vom Schmp. 218° aufgefunden worden. Er leitet sich vom (hydratisierten) dimeren Vinyl-methyl keton ab und ist schon früher eingehend beschrieben worden (s. K. Alder, H. Offermanns, E. Rüden, B. 74, 911 (1941)).

[14]) Die Literatur (E. Knoevenagel, A. 402, 141 (1913), F. W. Kay, W. H. Perkin jun., Soc. 1906, 851) gibt für natürliches α-Terpineol die Siedepunkte 102—103°/14 mm und 120—122°/25 mm an.

[15]) Der Geruch des synthetischen Produktes besitzt eine etwas herbere Nuance als derjenige eines aus Terpentinöl gewonnenen Präparates.

Dipenten-bis-hydrochlorid (IV)[16])

Man schüttelt das aus Isopren gewonnene α-Terpineol (III) 3 Tage lang mit dem 5fachen Vol. conc. Salzsäure, verdünnt den Ansatz mit Wasser und nimmt das zunächst noch ölige Chlorid in Äther auf. Beim Eindunsten der (über Natriumsulfat getrockneten) Ätherlösung beginnt die allmähliche Kristallisation des Bis-hydrochlorides (IV), die durch Kühlung möglichst vervollständigt wird. Das Rohprodukt wird zweckmäßig durch Aufpressen auf vorher gekühlte Tonplatten von öligen Nebenprodukten weitgehend befreit, bevor man es aus Petroläther umkristallisiert.

Das so gewonnene Bis-hydrochlorid erweist sich durch seinen Schmp. von 49° und durch die Mischprobe mit einem aus käuflichem α-Terpineol hergestellten Vergleichspräparat von Dipenten-bis-hydrochlorid (Schmp. 50°) als identisch.

Hydratisierung des Alkohols zum „Terpinhydrat" (entsprechend V), zum „trans-Terpin" (V) und m-Menthan-diol-1,8 (VI) („Carveterpin")

13 g des aus dem Addukt (I) hergestellten Alkohols läßt man 1—2 Wochen mit einer Lösung von 2,5 ccm conc. Schwefelsäure in 150 ccm Wasser bei Raumtemperatur stehen und begnügt sich damit, das Gemisch von Zeit zu Zeit umzuschütteln. Im Verlaufe von einigen Tagen scheiden sich farblose, oft mehrere Centimeter lang ausgebildete Nadeln ab, von denen man absaugt (etwa 10 g).

Die charakteristischen Eigenschaften des Stoffes, seine Löslichkeit in heißem Wasser und seine Fähigkeit, sich aus diesen Lösungen in hervorragenden Formen fast quantitativ abzuscheiden, lassen bereits kaum einen Zweifel daran, daß er das Hydrat des cis-p-Menthan-diols-1,8 (V) („Terpin-hydrat") vorstellt. Der Schmp. von 117° und die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat[17]) bestätigen diesen Befund.

$C_{10}H_{22}O_3$ (190) Ber. C 63,2 H 11,6
Gef. » 63,4 » 11,4

Zur Gewinnung der in dem wäßrigen Filtrat des Terpin-hydrats noch enthaltenen Reaktionsprodukte ätherт man es erschöpfend aus. Nach dem Trocknen der Ätherlösung (mit Natrium-sulfat) und nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein zunächst öliger Rückstand, der nur allmählich und teilweise kristallisiert. Man entfernt durch Waschen mit wenig Wasser den öligen Anteil und gewinnt als Rückstand noch eine weitere kleine Kristallfraktion von „Terpin-hydrat".

Nach dem Abdampfen des Wassers i. V. kristallisiert der ölige Rückstand teils in feinen Nadeln, teils in Drusen. Beim Umkristallisieren aus Äther erhält man eine Spitzenfraktion, die sich aus harten, kleinen Prismen zusammensetzt. Sie zeigen den Schmp. von 156° und ergeben im Gemisch mit „Terpin-hydrat" eine deutliche Schmelzpunktsdepression; dagegen erweisen sie sich als identisch mit einem auf anderem Wege[18]) hergestellten Präparat von „trans-Terpin" (Schmp. 156°).

$C_{10}H_{20}O_2$ (172) Ber. C 69,8 H 11,6
Gef. » 69,6 » 11,6

Die ätherische Mutterlauge wird in der Wärme vorsichtig mit Petroläther versetzt und scheidet beim Abkühlen Büschel wolliger Nadeln ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther bei 91—92° schmelzen.

[16]) O. Wallach, A. 350, 157 (1906).
[17]) F. Thiemann, R. Schmidt, B. 28, 1781 (1895).
[18]) O. Wallach, A. 350, 154 (1906).

$C_{10}H_{20}O_2$ (172) Ber. C 69,8 H 11,6
Gef. » 69,4 » 11,4

Die Verbindung erweist sich als identisch mit dem m-Menthan-diol-1,8 (VI) („Carveterpin"). Dies folgt sowohl aus dem direkten Vergleich mit einem Präparat anderer Herkunft[19]), als auch aus der Überführung des Dioles in das *Carvestren-bis-hydrochlorid (VII)*. Eine Lösung von 0,5 g m-Menthan-diol (VI) in 30 ccm Äther wird unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und 1 Tag stehengelassen. Beim Abdunsten des Äthers kristallisiert das Carvestren-bis-hydrochlorid (VII) aus. Es hat einen Schmp. von 51° und zeigt mit einem Vergleichspräparat[20]) keine Depression.

„Homo-terpineol" (XIV). 25 g 4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-acetophenon (I) werden mit einem Überschuß (1,5fache Menge) von Äthyl-Mg-bromid umgesetzt. Man erhält dabei in sehr glatter Reaktion das „Homo-terpineol" (XIV) als farbloses Öl vom Sdp. 116,5—117,5°/15 mm. Der Geruch des Alkoholes ist angenehm, aber schwächer als der des α-Terpineoles (III).

Phenyl-urethan. Eine Lösung von 1 g „Homo-terpineol" (XIV) und 0,6 g Phenyl-iso-cyanat in 10 ccm trockenem Benzin wird 1½ Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man von etwas ausgeschiedenem Diphenyl-harnstoff ab und verdampft den Petroläther i. V. Das dabei zunächst ölig zurückbleibende Phenyl-urethan erstarrt bald kristallinisch. Man preßt es auf Ton und kristallisiert es aus Acetonitril um. Schmp. 115°.

$C_{18}H_{25}O_2N$ (287) Ber. C 75,3 H 8,7 N 4,9
Gef. » 75,2 » 8,8 » 5,0

Hydratisierungsversuch: Man überläßt eine Mischung von 15 g „Homo-terpineol" (XIV), 750 ccm Wasser und 12,5 ccm conc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Schütteln sich selbst. Im Verlauf von mehreren Monaten geht ein Teil des „Homo-terpineols" allmählich in Lösung, ohne daß es indessen zur Abscheidung von einem kristallinen Hydrat kommt.

II. Isopren und Acrylsäure-methylester

4-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure-methylester (VIII)

15 g Isopren, 13 g Acrylsäure-methylester und 1 g Hydrochinon werden im Rohr 3 Stunden lang auf 130° erhitzt. Bei der Destillation i. V. gehen 17,5 g Addukt (VIII) als farbloses Öl vom Sdp. 83—86°/13 mm über.

α-Terpineol (III). 10,5 g dieses Esters werden in eine Grignardlösung, die aus 7 g Magnesium und 27 g Methyl-bromid bereitet wird, eingetragen. Man hydrolysiert den Ansatz in einer Mischung von Eis und Ammoniumchlorid, arbeitet ihn in üblicher Weise auf und erhält das α-Terpineol vom Sdp. 100—102°/10 mm in einer Ausbeute von 8 g.

Hydratisierung: 8 g des auf dem eben beschriebenen Wege bereiteten α-Terpineols werden mit einer Lösung von 5 ccm conc. Schwefelsäure in 300 ccm Wasser 2 bis 3 Wochen unter gelegentlichem Umschütteln sich selbst überlassen. Nach

[19]) Gewonnen aus Carvestren-bis-hydrochlorid (s. d. folgenden Absatz) entsprechend der Darstellung des Sylveterpins nach O. Wallach, A. 357, 72 (1907) und nachfolgender Hydratisierung des rohen „Carveterpineoles" mit verd. Schwefelsäure.

[20]) Hergestellt aus dem Dipren von Th. Wagner-Jauregg, A. 488, 183 (1931), welches nach der Vorschrift von W. H. Perkin jun., G. Tattersall, Soc. 1907, 500 in das Bis-hydrochlorid überführt wurde.

dieser Zeit hat sich das Hauptprodukt der Umsetzung, das „Terpinhydrat" (entspr. V), kristallinisch abgeschieden. Die Aufarbeitung des Ansatzes, insbesondere die Trennung der entstandenen Hydratisierungsprodukte, erfolgt nach dem oben angegebenen Schema. Aus den eingesetzten 8 g Carbinol konnten auf diese Weise erhalten werden:

5 g „*Terpinhydrat*" (entspr. V) Schmp. 117°
0,15 g „*trans-Terpin*" (V) „ 155—156°
1,1 g m-Menthan-diol-1,8 (VI) „ 84°[21]).

III. Isopren und Acrylsäure-nitril

4-Methyl-Δ³-tetrahydro-benzonitril

15 g Isopren, 15 g Acrylsäure-nitril und 1 g Hydrochinon werden 6 Stunden auf eine langsam von 100—140° ansteigende Temperatur erwärmt. Die Destillation des Rohproduktes ergibt 20 g Addukt vom einheitlichen Sdp. 88°/13 mm.

4-Methyl-Δ³-tetrahydro-acetophenon (I). 20 g Addukt werden mit etwas mehr als der berechneten Menge Methyl-Mg-bromid-lösung umgesetzt. Da die Reaktion ziemlich träge verläuft, läßt man das Gemisch über Nacht stehen. Danach hydrolysiert man mit Eis und Salzsäure. Die übliche Aufarbeitung liefert 17 g 4-Methyl-Δ³-tetrahydro-acetophenon (I) vom Sdp. 83—85°/12 mm.

Semicarbazon. Das aus dem Keton hergestellte Semicarbazon schmilzt bei 148—149° und ist mit dem aus Isopren und Methyl-vinyl-keton (s. o.) bereiteten Semicarbazon vom gleichen Schmp. identisch.

IV. Isopren und Acrolein

4-Methyl-Δ³-tetrahydro-benzaldehyd (X)

40 g Isopren, 34 g Acrolein und 1 g Hydrochinon werden im Autoklaven 3 Stunden lang auf 100° erhitzt[22]). Durch Destillation i. V. erhält man 60 g Addukt als farbloses Öl vom Sdp. 70—71°/14 mm.

Semicarbazon. Das aus dem Addukt in üblicher Weise hergestellte Semicarbazon ist roh etwas schmierig. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmilzt es bei 144°. In den Mutterlaugen ist kein zweites Semicarbazon zu finden.

„Nor-terpineol" (XI). Man setzt 25 g 4-Methyl-Δ³-tetrahydro-benzaldehyd (X) mit überschüssiger Methyl-Mg-bromid-lösung um und gewinnt beim Aufarbeiten 26 g Carbinol (XI) vom Sdp. 98°/12 mm.

Hydratisierung. Eine Lösung von 2,5 ccm conc. Schwefelsäure in 150 ccm Wasser nimmt im Laufe von 2 bis 3 Wochen bei Raumtemperatur 3 g Carbinol auf, und auch weiterhin zugesetzte 7 g Carbinol gehen im Verlauf von etwa 2 Monaten in Lösung. Da die Abscheidung eines kristallisierten Hydrates nicht erfolgte, wurde die schwefelsaure Lösung wiederholt ausgeäthert. Die aus den Ätherauszügen erhaltenen Rückstände stellen viskose Öle vor, die erst nach langen Zeiten geringe kristalline Anteile abscheiden. Ihre Untersuchung steht noch aus.

[21]) Hier handelt es sich um ein Rohprodukt, aus dem erst bei wiederholtem Umkristallisieren das reine m-Menthan-diol-1,8 vom Schmp. 91—92° (s. o.) gewonnen wird.

[22]) O. Diels und K. Alder, A. 470,87 (1929); E. Lehmann, W. Paasche, B. 68, 1068 (1935).

V. Butadien und Acrylsäure-methylester

Δ^3-Tetrahydro-benzoesäure-methylester

8,5 g Acrylsäure-methylester und 0,5 g Hydrochinon werden mit einer überschüssigen Menge Butadien (etwa 10 g) 3 Stunden lang im Rohr auf 140° erhitzt. Man destilliert das Rohprodukt i. V. und erhält den Δ^3-Tetrahydro-benzoesäure-methylester als farbloses, blumig riechendes Öl vom Sdp. 70°/13 mm. Ausbeute 11 g.

„Nor-terpineol" (XIII). Wird der Ester mit einem Überschuß von Methyl-Mg-bromid umgesetzt, so erhält man das Carbinol (XIII) als farbloses Öl vom Sdp. 90°/13 mm.

VI. Butadien und Methyl-vinyl-keton

Δ^3-Tetrahydro-acetophenon (XII)

Ein Gemisch von 55 g Methyl-vinyl-keton, 35 g Butadien und 1 g Hydrochinon wird 3 Stunden lang im Autoklaven auf 140° erhitzt. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes i. V. erhält man das Addukt aus den Komponenten als farbloses Öl vom Sdp. 71°/14 mm (Ausbeute 72 g). Das Semicarbazon schmilzt bei 164°.

Katalytische Hydrierung. Bei der katalytischen Hydrierung des Δ^3-Tetrahydro-acetophenons erhält man das Hexahydro-acetophenon als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 84°/30 mm.

Die Grignard-Reaktion des Δ^3-Tetrahydro-acetophenons mit Methyl-Mg-bromid führt zu dem gleichen Carbinol (XIII) vom Sdp. 90°/13 mm wie die oben beschriebene vom Δ^3-Tetrahydro-benzoesäure-ester ausgehende.

Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden[1])

Die Diensynthesen des Piperylens, 1,3-Dimethyl-butadiens und des 1,1,3-Trimethyl-butadiens mit Acrylsäure und mit Acrolein

Von *Kurt Alder* und *Wilhelm Vogt*

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

Übersicht:

I. *trans*-Piperylen und Acrylsäure,

II. *trans*-Piperylen und Acrolein,

III. Das einfach α-substituierte Dien als unsymmetrischer Addend,

IV. Unsymmetrisch di-substituierte Diene,

V. 1,3-Dimethyl-butadien (1,1,3-Trimethyl-butadien) und Acrylsäure.

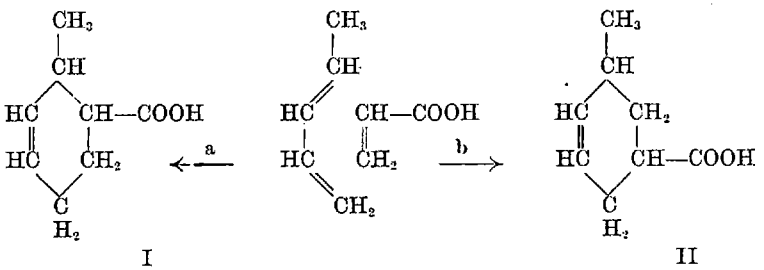
[1]) Zur Kenntnis der Diensynthese. XIX. Mitt.

In der ersten der drei vorangegangenen Untersuchungen haben wir in dem System *trans*-Butadien-1-carbonsäure=Acrylsäure den Prototyp der Diensynthese eines einfach in α-Stellung substituierten Diens mit einem ebenfalls einfach substituierten Philodien eingehender untersucht. Bevor die dort gewonnenen Erkenntnisse auf kompliziertere Systeme übertragen wurden, lag es nahe, diesen Grundtyp von Diensynthesen an weiteren einfachen Objekten zu bearbeiten. Wir wählten zu diesem Zweck die Addition von *trans*-Piperylen und von *trans*-1-Phenyl-butadien an Acrolein und Acrylsäure, von denen wir die erste im folgenden beschreiben.

I. trans-Piperylen und Acrylsäure

Der Ausgangs-kohlenwasserstoff wurde aus *trans*-Croton-aldehyd und Methyl-Mg-bromid[2]) dargestellt und zunächst durch Addition an Maleinsäure-anhydrid[3]) auf seine Einheitlichkeit geprüft. Das in guter Ausbeute sofort rein anfallende Addukt läßt darauf schließen, daß der Kohlenwasserstoff ein einheitliches Dien enthält, dem nach seiner Synthese die *trans*-Konfiguration zuzusprechen ist; d. h. die Voraussetzungen bei dieser Diensynthese sind die gleichen wie oben bei der Anlagerung von *trans*-Butadien-1-carbonsäure an Acrylsäure. Auch hier ist strukturell die Frage nach dem Auftreten von ortho- oder meta-Form (a oder b) zu entscheiden und sterisch die konfigurative Zuordnung innerhalb des einzelnen Typus zur *cis*- oder zur *trans*-Reihe vorzunehmen.

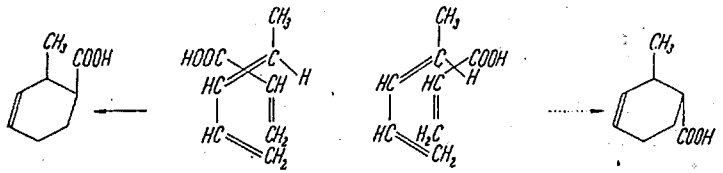
Unsere Versuche ergaben, daß strukturell praktisch nur die ortho-Verbindung entsteht, daß mithin unter den von uns eingehaltenen Bedingungen der Vorgang a wesentlich schneller verlaufen muß als die Addition b.



Die stereochemische Analyse des Vorgangs a ließ darüber hinaus erkennen, daß er unter den von uns eingehaltenen Bedingungen sterisch nicht mehr ganz einheitlich verläuft. Immerhin sind mindestens 70% des

[2]) J. Reif, B. 41, 2739 (1908).
[3]) O. Diels und K. Alder, A. 470, 102 (1929).

Reaktionsproduktes als reine *cis*-Form (Ia) isoliert worden, während der Rest als *trans*-Form (Ib) vorliegt. Der Vorgang läßt sich mithin auf die folgende kurze Formel bringen:

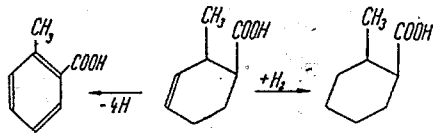


Ia A B Ib

Unsere Ergebnisse, die im einzelnen sogleich noch näher begründet werden sollen, fügen sich vollständig in das System der für Diensynthesen geltenden Auswahlregeln ein, dergestalt, daß strukturell der ortho-Typ dominiert und daß sterisch die Anlagerung nach dem „allgemeinen Orientierungsprinzip" A den Vorrang hat vor dem Prozeß, der über den „Orientierungskomplex B mit geringster Dichte der Doppelbindungen" verläuft.

Im einzelnen gründen sich unsere Aussagen auf die folgenden Argumente.

Trotz ihres niedrigen Schmelzpunktes und ihrer großen Löslichkeit scheidet sich die (bislang unbekannte[4]) *cis*-Form der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (Ia) infolge ihres überwiegenden Auftretens im Addukt kristallinisch aus dem rohen Reaktionsprodukt ab. Ihre Hydrierung ergibt quantitativ die sterisch einheitliche *cis*-2-Methyl-hexahydrobenzoesäure (IIIa)[5]), ihre Dehydrierung mit Brom führt zu o-Toluylsäure (IV), die auch das alleinige Dehydrierungsprodukt der ölig anfallenden Säuren vorstellt. m-Toluylsäure ist unter den Dehydrierungsprodukten nicht aufgefunden worden.

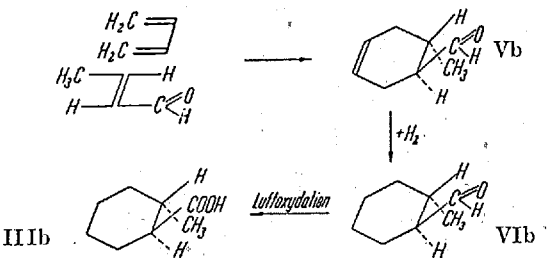


IV Ia IIIa

[4]) Eine ölige Säure dieser Konstitution ist bei W. H. Perkin jun. Soc. **1911**, 734 beschrieben. Der einzige Hinweis auf eine kristalline 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure ohne Konfigurationsangabe findet sich in Richter-Anschütz, „Chemie der Kohlenstoffverbindungen", Bd. II, 1, S. 135, Leipzig (1935). Das Chem. Zentralblatt registriert diese Verbindung nicht.

[5]) Diese wiederholt beschriebene Verbindung ist allem Anschein nach bislang sterisch nicht in einheitlicher Form isoliert worden. Vgl. W. Sernow, B. **32**, 1172 (1899); N. Zelinsky, B. **41**, 2679 (1908); A. Skita, A. **431**, 18 (1923). Die Schmelzpunktsangaben für das Anilid dieser Säure lassen erkennen, daß die genannten Autoren stets Gemische von *cis*- und *trans*-Form in den Händen hatten.

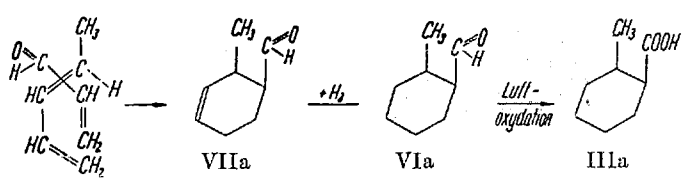
Die Umlagerung der *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIa) mit Chlorwasserstoff im Rohr ergibt die reine *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIb), die schon vor längerer Zeit wiederholt beschrieben[6]) und u. a. auch durch Diensynthese[7]) von Butadien mit Crotonaldehyd über die folgenden Etappen des *trans*-2-Methyl-Δ^4-tetrahydro-benzaldehydes (Vb) und des *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (VIb) zugänglich geworden ist.



Daß die öligen Anteile des Reaktionsproduktes ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Form der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (Ia und Ib) vorstellen, haben wir durch ihre Hydrierung und durch die Untersuchung ihrer Anilide bewiesen. Um unsere Ergebnisse zu kontrollieren und auf eine möglichst sichere Basis zu stellen, haben wir auch die Diensynthese des *trans*-Piperylens mit dem Acrolein[8]) einer eingehenderen Analyse unterworfen.

II. trans-Piperylen und Acrolein

Aus dem Aldehyd, wie er durch Addition der Komponenten erhalten wird, lassen sich leicht 60—70% der Gesamtausbeute in Form eines einheitlichen Semicarbazones herauspräparieren. Dieses Semicarbazon (Schmp. 199°) gehört der *ortho-cis*-Reihe an und ist als Semicarbazon des *cis*-2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehydes (VIIa) anzusprechen:



[6]) S. u. a. W. Sernow l. c., N. Zelinsky l. c.

[7]) O. Diels und K. Alder, A. 470, 90 (1929).

[8]) Diese Diensynthese ist schon von B. Arbusow und Mitarbeitern beschrieben worden (C. 1938 I, 1773; C. 1941 I, 2655), allerdings ohne Festlegung der Konstitution der Addukte. Die dort angenommene meta-Stellung der Gruppen —CH_3 und —CHO ist jetzt durch die ortho-Struktur zu ersetzen.

Der Rest besteht aus einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Form des gleichen o-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehydes (VIIa und VIIb). meta-Formen konnten unter den Reaktionsprodukten nicht nachgewiesen werden.

Die Hydrierung des *cis*-2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyd-semicarbazons (entspr. VIIa) führt zum *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazon (Schmp. 170°) (entspr. VIa). Diese Verbindung ist bereits zweimal in der Literatur[9]) mit einem wesentlich niedrigeren Schmelzpunkt (137—138°) beschrieben und lag bislang vermutlich in sterisch nicht einheitlicher Form vor. An der strukturellen und sterischen Einheitlichkeit unserer Verbindung kann kein Zweifel sein.

Unabhängig von der Analyse des Adduktes aus Piperylen und Acrolein mit Hilfe seines Semicarbazones haben wir seine Zusammensetzung auch durch die Luftoxydation eines nicht über das Semicarbazon gereinigten Präparates[10]) geprüft. Sie ergibt als Hauptprodukt — wie die Diensynthese des Piperylens mit Acrylsäure — die *cis*-Form der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (Ia) vom Schmp. 64°.

Eine wertvolle Ergänzung zu unseren Arbeiten über die Diensynthese des *trans*-Piperylens mit unsymmetrischen Addenden bilden zwei kürzlich erschienene Mitteilungen[11]) über die Anlagerung des Kohlenwasserstoffes an Acrylsäure-nitril und an Acrylsäure-methylester.

Beide Synthesen bieten das gleiche Bild, in beiden Fällen entstehen die *ortho*-Formen[12]) und beide Male konnten nur *cis*-Isomere[13]) nachgewiesen werden.

[9]) O. Wallach, A. **347**, 339 (1906); A. Skita, A. **431**, 21 (1923). In beiden Fällen bietet die Darstellungsweise des Aldehydes keine Garantie für seine sterische Konfiguration.

[10]) Wir haben festgestellt, daß der aus dem einheitlichen Semicarbazon des *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes mit Säuren im Dampfstrom regenerierte Aldehyd teilweise sterisch umgelagert ist. Er liefert bei der Oxydation an der Luft die *cis*- und die *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure nebeneinander.

[11]) R. L. Frank, R. D. Emmick, R. S. Johnson, Am. **69**, 2313 (1947); J. S. Meek, J. W. Rangsdale, Am. **70**, 2502 (1948). Beide Untersuchungen gelangten erst lange nach Ablieferung eines für die FIAT Review bestimmten Manuskriptes „Die Diensynthese" von Kurt Alder (1. Juli 1947) in unsere Hände. Dort sind unsere obigen bereits 1942/43 ausgeführten und abgeschlossenen Arbeiten im Hauptergebnis festgehalten.

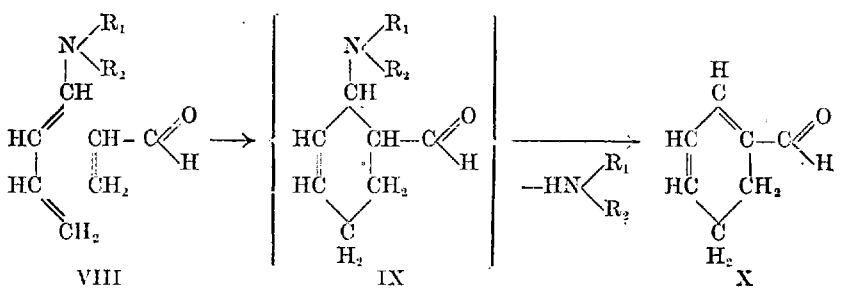
[12]) Nach R. L. Frank, R. D. Emmick, R. S. Johnson, l. c. liefert die Diensynthese des Acrylsäure-nitrils nur etwa $^1/_8$ der Gesamtausbeute an meta-Form, ein Ergebnis, das J. S. Meek, J. W. Rangsdale nicht sicher bestätigen.

[13]) Wir zitieren das Gesamtresultat ohne kritische Stellungnahme im einzelnen. In beiden Fällen sind die Reaktionsprodukte Öle, die erst durch zusätzliche Maßnahmen in die kristalline Form des Amids überführt werden. Die sterische Zuordnung dieses Amids basiert allein auf der v. Auwers-Skitaschen Regel. — Die Eingliederung des Resultats in das bisher entwickelte sterische System der Diensynthese ist in der Arbeit von J. S. Meek und J. W. Rangsdale nicht vorgenommen. Auf die dort versuchte Deutung der Erscheinung mit Hilfe von Resonanz-, Induktions- und Hyperkonjugationseffekten wird später einzugehen sein.

III. Das einfach α-substituierte Dien als unsymmetrischer Addend

Die in dieser und der ersten der drei vorangehenden Mitteilungen niedergelegten Beobachtungen an *trans*-Piperylen und an der *trans*-Butadien-1-carbonsäure sind allem Anschein nach nur Spezialfälle eines allgemeineren Prinzips. So haben wir bereits vor längerer Zeit in dem gleichen Zusammenhange die Diensynthesen des *trans*-1-Phenyl-butadiens mit Acrolein und mit Acrylsäure einem eingehenden Studium unterworfen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse stimmen mit den beim Piperylen und bei der Butadien-1-carbonsäure erzielten vollständig überein, ja sie treten dank günstiger Eigenschaften der Addukte fast noch plastischer hervor als bei jenen. Auch hier ist die zum o-Addukt führende Diensynthese der allein nachweisbare Vorgang, und sterisch dominiert die *cis*-Form um so mehr über das *trans*-Isomere, je tiefer die Temperatur liegt, bei der die Diensynthese ausgeführt wird[14]).

Länger bekannt, aber noch nicht mit der gleichen Schärfe erfaßt, sind einige Diensynthesen dieser Gruppe, die von den Dienen des 1-Amino-butadien- (VIII) und des 1-Oxy-butadien-typus ausgehen. Die Unsicherheit ist hier darin zu suchen, daß die Konfiguration der Ausgangsdiene unbekannt ist und daß die Primärprodukte der Addition nicht zu fassen sind. Immerhin sprechen die Konstitutionen der Stabilisierungsprodukte dafür, daß auch diese Additionen zu o-Typen führen. So ergeben die Anlagerungen der 1-Dialkylamino-butadiene mit Acrolein nach W. Langenbeck[15]) den $\Delta^{1,3}$-Dihydro-benzaldehyd (X):



VIII IX X

In diesen Fällen beim 1-N-Diäthyl-amino-butadien (VIII, $R_1 = R_2 = -C_2H_5$), beim 1-Piperidino-(VIII, $R_1 + R_2 = -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$) und beim 1-Morpholino-butadien (VIII, $R_1 + R_2 = -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$)

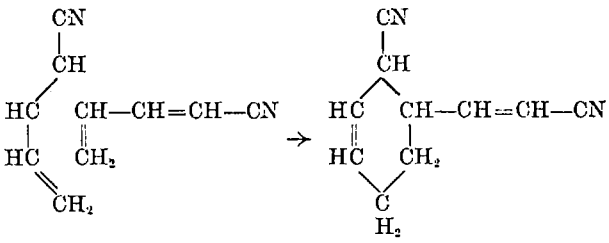
[14]) H. Vagt, Diss. Köln (1946); W. Vogt, unveröffentlichte Beobachtungen.
[15]) B. 75, 235 (1942).

spalten die primär zu erwartenden Addukte (IX) das sekundäre Amin ab, so daß nur aus der Position der in Δ^1-Lage stehenden Doppelbindung auf die Stellung der beiden Gruppen im Primärprodukt geschlossen werden kann; d. h. auch hier dirigieren die Substituenten $—NR_1R_2$ im Dien und —HC : O im Philodien einander nach o-Stellung. Über den sterischen Verlauf dieser Vorgänge läßt sich nichts aussagen, da — abgesehen von der unbekannten Konfiguration des Ausgangs-diens — die charakteristischen Asymmetriezentren bei der Abspaltung des Amins verschwinden.

In Ergänzung zu dem zuletzt Gesagten sei hier darauf hingewiesen, daß nach neuesten Beobachtungen[16]) das 1-Acetoxy-butadien mit Acrylsäure ein ausgezeichnet definiertes Produkt ergibt, bei dem nach allen bisher vorliegenden Argumenten die Gruppen $—OCO—CH_3$ im Dien und —COOH im Philodien im Addukt die o-Stellung zueinander einnehmen.

Wie seit längerer Zeit[17]) bekannt ist, liefern die 1-Alkoxybutadiene mit Acrolein und mit Crotonaldehyd in ausgezeichneter Ausbeute Alkoxy-tetrahydro-benzaldehyde, bei denen eine Entscheidung über die o- oder m-Stellung der Gruppen —OR und —HC : O noch aussteht.

Bemerkung bei der Niederschrift: In dem uns soeben zugänglichen Aprilheft des Journ. of the Am. Chem. Soc. 71, 1395 (1949) berichten H. R. Snyder und G. F. Poos über die Dimerisation des 1-Cyan-butadiens-1,3, die ganz in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen den folgenden Verlauf nimmt und zu einem o-Typus führt.



IV. Unsymmetrisch disubstituierte Diene

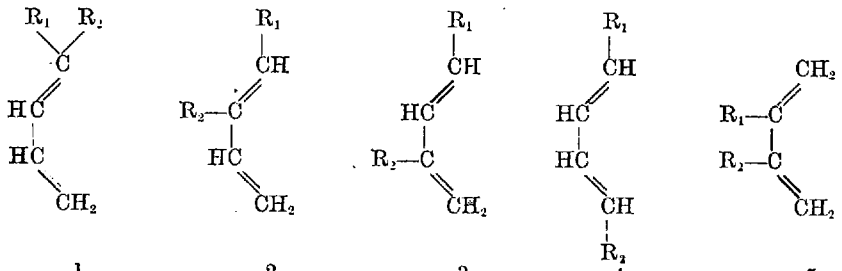
Das Ergebnis unserer bisherigen Untersuchungen über die Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden läßt sich dahin zusammenfassen, daß beim α-substituierten Dien (Piperylen-Typ) die o-, beim β-substituierten (Isopren-Typ)[18]) die p-Verbindung so bevorzugt entstehen, daß demgegenüber Addukte mit den Substituenten R (des Diens) und S (des Philodiens) in m-Stellung gar nicht oder in nur sehr untergeordneter Menge auftreten.

[16]) M. Schumacher, unveröffentlichte Arbeiten.
[17]) C. Wichterle, Coll. Trav. chim. Tchécosl. (C. 1939 II, 1466).
[18]) Vgl. A. 564, 109 (1949).

Es liegt auf der Hand, daß, um den Geltungsbereich dieser Schemen festzulegen und ihren tieferen Sinn zu erfassen, eine möglichst breite Variation der Substituenten R im Dien und S im Philodien über das bisher Bekannte hinaus angestrebt werden muß. Diese Forderung ist für viele charakteristische Substituenten mit der Notwendigkeit verbunden, präparativ neue Partner — insbesondere in der Dien-reihe — zu synthetisieren. Darüber hinaus wird das bisher Gefundene über einen größeren Temperaturbereich zu prüfen sein.

Unabhängig von diesem Programm verlangt die folgerichtige Weiterführung unserer Fragestellung über den Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden zwei Aufgaben, die beim Übergang zu *di*substituierten Partnern aktuell werden. Die eine von ihnen umfaßt alle Diensynthesen einfach substituierter Diene mit zweifach unsymmetrisch besetztem Philodien $S_1HC-CHS_2$, die andere alle *di*substituierten Diene mit einfach substituiertem Philodien $SHC=CH_2$.

Zu der zweiten Gruppe, über deren Entwicklung hier und in einigen späteren Arbeiten berichtet werden soll, gehören die folgenden Dienkomponenten:



1 2 3 4 5

Der Typus (1) des α,α-disubstituierten Butadiens, wobei auch $R_1=R_2$ sein kann, ist bislang nur selten[19]) zur Diensynthese herangezogen worden. Von ihm wird bei späterer Gelegenheit noch eingehend die Rede sein.

Das Gegenstück zu dieser Gruppe, der rein β-substituierte unsymmetrische Typ 5, ist unseres Wissens noch nicht bearbeitet worden.

Dagegen liegt ein großes Versuchsmaterial vor[20]) über den Typus 4 des α,α'-disubstituierten Diens (4). Das Gesamtergebnis dieser Arbeiten steht im besten Einklang mit den beim einfach in α-Stellung substitu-

[19]) Es hat sich herausgestellt, daß die wenigen in der Literatur beschriebenen Diensynthesen dieser Art in Wirklichkeit gar nicht zu diesem Typus gehören. Das gilt insbesondere für die von E. Lehmann und Mitarbeitern (B. 73, 304 (1940) und die voraufgehenden Arbeiten) beschriebenen Fälle. (Vgl. Dipl.-Arbeit K. H. Decker, Köln 1949.)

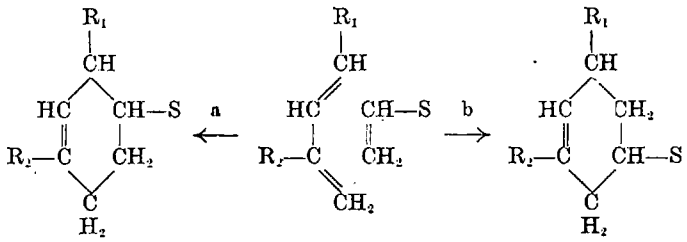
[20]) M. Schumacher, Dipl.-Arbeit (1944); Diss. Köln (1948).

ierten Dien-typus gewonnenen Erkenntnissen, denn es hat sich gezeigt, daß beide Substituenten R_1 und R_2 den Substituenten S im Philodien nach o-Stellung im Addukt dirigieren, und zwar je nach ihrer Natur verschieden stark. Als Folge dieser Konkurrenzwirkung pflegen in diesen Fällen Gemische von strukturisomeren Addukten aufzutreten, deren Zusammensetzung für den Einzelfall typisch ist.

Die Gruppen 2 und 3 sind Kombinationen von α- und β-substituierten Dienen. Beide sind näher untersucht[21]). Das Ergebnis ist auch hier das zu erwartende.

Im Fall 2 wirken die Einflüsse beider Substituenten R_1 und R_2 einander entgegen, da der Substituent S im Philodien von R_1 nach o- und von R_2 nach p-Stellung gedrängt wird. Auch hier — wie in Gruppe 4 — werden daher im allgemeinen Gemische strukturisomerer Addukte zu erwarten sein.

Anders liegen die Verhältnisse beim Typus 3, wo die Einflüsse von R_1 und R_2 sich auf den Additionsverlauf gleichsinnig auswirken und einander summieren. Hier ist als Norm eine nach Schema a ablaufende Addition vor dem Vorgang b vorauszusehen:



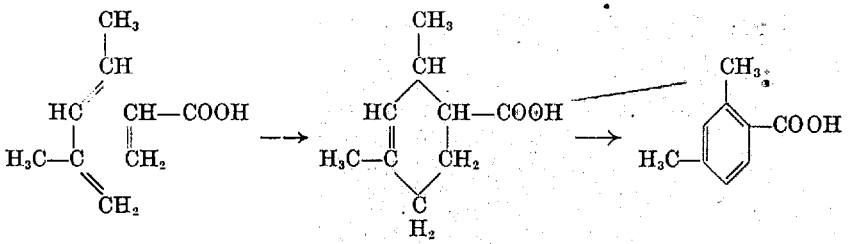
Diese Prognose ist in allen bislang von uns untersuchten Fällen in Erfüllung gegangen. Über den ersten von ihnen berichtet der folgende Abschnitt.

V. 1,3-Dimethyl-butadien (1,1,3-Trimethyl-butadien) und Acrylsäure[22])

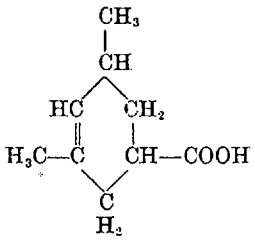
Die beiden Komponenten addieren einander nach dem folgenden Schema zur 2,4-Dimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XI). Dieser Reaktionsverlauf folgt aus der Dehydrierung des Adduktes mit Schwefel, die 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) ergibt:

[21]) R. Lienau, unveröffentlichte Beobachtungen Köln (1944), J. Haydn, Dipl.-Arbeit Köln (1949); K. H. Decker, Dipl.-Arbeit Köln (1949).

[22]) Bearbeitet von Rainer Lienau.



XI XII

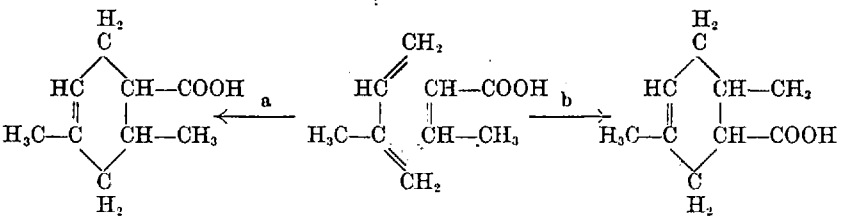


XIII

Anhaltspunkte für das Auftreten der 3,5-Dimethyl-Δ^3-tetrahydrobenzoesäure (XIII) unter den Reaktionsprodukten konnten nicht gefunden werden.

Über den sterischen Verlauf dieser Diensynthese lassen sich keine Angaben machen, da die Konfiguration des Ausgangskohlenwasserstoffes vorerst noch zu unsicher ist.

Die Vergleichssynthese der lange bekannten 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) haben wir auf einem neuen Wege durchgeführt. Die Addition von Crotonsäure an Isopren, die a priori auch auf zwei Wegen a und b verlaufen könnte, führt unter den von uns angewendeten Bedingungen zu einem Additionsprodukt (XIV), dessen Dehydrierung glatt und ausschließlich die 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) ergibt:

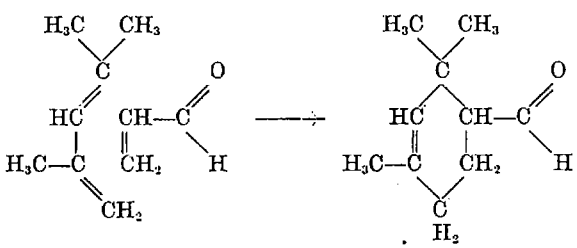


XIV

Wir erwähnen diesen Fall einer Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden, bei dem im Philodien zwei ungleiche Substituenten wirksam

sind, ohne ihn vorerst zu verallgemeinern. Diese Aufgabe soll einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben. Das Bild, welches die Diensynthesen von Piperylen und von 1,3-Dimethyl-butadien mit unsymmetrischen Philodienen bietet, wird abgerundet durch das Verhalten des 1,1,3-Trimethyl-butadiens (XV).

Dieser 3fach substituierte Dien-kohlenwasserstoff wurde im Rahmen von Versuchen zur Darstellung von jononähnlichen Riechstoffen schon vor längerer Zeit wiederholt[23]) mit Acrolein umgesetzt. Für das einheitliche Addukt standen die beiden Formeln eines 2,2,4-Trimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehydes (XVI) und eines 3,5,5-Trimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehydes zur Diskussion, von denen die zweite auf Grund der folgenden Argumente[24]) ausgeschaltet wurde. Der Aldehyd wurde mit Silberoxyd zur Säure oxydiert, die ihrerseits bei der Dehydrierung mit Selen die 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) ergab.



XV XVI

Wir haben diese Beobachtungen dadurch ergänzt, daß wir an Stelle von Acrolein die Acrylsäure als Philodien verwendeten. Das Ergebnis entsprach unseren Erwartungen, da wir die gleiche Säure erhielten, die auch bei der Oxydation des Acrolein-Adduktes gefunden wird.

Daraus darf gefolgert werden, daß selbst die Häufung von Methylgruppen und die damit verbundene erhöhte Raumbeanspruchung am α-C-Atom des 1,1,3-Trimethyl-butadiens bei dessen Diensynthesen mit Acrolein und Acrylsäure den Additionsverlauf nicht aufheben, der für die gleichen Vorgänge beim Piperylen und beim 1,3-Dimethyl-butadien charakteristisch ist.

Sterisch liegt der Fall des 1,1,3-Trimethyl-butadiens besonders einfach. Da bei seiner Diensynthese kein neues Asymmetriezentrum gebildet wird, ist das Auftreten von raumisomeren Formen hier nicht zu erwarten.

---

[23]) I. G. Farbenindustrie A.G. (Erf. O.-Diels und K. Alder) C. 1939 I, 2938; D.R.P. 545 398, I. G. Farbenindustrie A.G. (Erf. O. Diels und K. Alder); Friedländer Fortschr. Teerf. Bd. XVII, 1, 582; M. Naef & Cie., F. P. 672 025 (C. 1930 I, 2796).

[24]) O. N. Jitkow und M. T. Bogert, Am. 63, 1979 (1941).

Beschreibung der Versuche

I. trans-Piperylen und Acrylsäure

Die Darstellung des *trans*-Piperylens erfolgte in Anlehnung an die Angaben von J. Reif, B. 41, 2739 (1908). Die folgende Umsetzung zeigt, daß unser Präparat zu etwa 90% sterisch einheitlich ist. Seine *trans*-Konfiguration folgt aus der Synthese[25]).

Addition von Maleinsäure-anhydrid. 10 g Piperylen werden mit 16 g Maleinsäureanhydrid und 0,5 g Hydrochinon in 50 ccm Äther 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man erhält auf diese Weise 21 g (= 86%) kristallisiertes Addukt, das sofort den richtigen[26]) Schmp. von 64° zeigt. Der Schmp. der daraus hergestellten freien 3-Methyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure liegt bei 154°[27]). Aus den Restkristallisaten konnte zusätzlich noch eine geringe Menge der gleichen Säure in weniger reiner Form isoliert werden.

2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (Ia)

9,5 g *trans*-Piperylen und 14 g Acrylsäure werden unter Zusatz von 0,7 g Hydrochinon 7 Stunden lang im Einschlußrohr auf 130° erhitzt. Durch zweimalige Destillation des Rohproduktes i.V. erhält man 13,5 g Addukt vom Sdp. 129—131,5°/13 mm.

Im Verlauf von einigen Tagen beginnt das Destillat farblose Kristalle abzuscheiden, die nach ihrer Abtrennung vom Öl aus wenig Acetonitril umkristallisiert werden. Der Schmp. der so erhaltenen *cis*-Form der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoe-säure (Ia) liegt bei 64°.

Die öligen Anteile scheiden beim Abkühlen in einer Kältemischung eine kristalline Nachfraktion aus, die noch unscharf bei 28—35° schmilzt. Auch sie stellt im wesentlichen die erwähnte Säure vor.

Die neben den kristallinen Anteilen (insgesamt 4 g) bei dem Versuch noch anfallenden Öle stellen ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Form der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (Ia u. Ib) vor.

Wie die nachfolgende nähere Untersuchung ergab, tritt eine stellungsisomere Säure II unter den Reaktionsprodukten praktisch nicht auf.

Dehydrierung zur o-Toluylsäure (IV). 1,17 g *cis*-2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (Ia) vom Schmp. 64° und eine geschlossene Ampulle mit 2,68 g Brom werden in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Danach zertrümmert man die Ampulle im Innern des Rohres und erhitzt den Rohrinhalt 2 Stunden lang auf 200°[28]). Beim Öffnen des Rohres entweicht ein kräftiger Strom von Bromwasserstoff.

Man nimmt das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt unter Erwärmen auf dem Wasserbade in Sodalösung auf, wobei ein geringer, nach Toluol riechender Anteil zurückbleibt. Die Sodalösung wird abfiltriert und unter Eiskühlung solange mit 3proc. Kalium-permanganat-lösung versetzt, bis ein schwacher Überschuß ½ Stunde lang bestehen bleibt. Nach dem Entfärben der Lösung mit einigen Tropfen Bisulfitlauge filtriert man heiß vom Braunstein ab, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und äthert es erschöpfend aus.

---

[25]) Nach R. F. Robey, Ch. E. Morell, H. K. Wiese, Am. 63, 627 (1941) ist es bislang nicht gelungen, die *cis*-Form des Kohlenwasserstoffs an Maleinsäure-anhydrid anzulagern.

[26]) Dieses Addukt wurde erstmalig von O. Diels, K. Alder, A. 470, 102 (1929) beschrieben.

[27]) E. H. Farmer, F. L. Warren, Soc. 1931, 3234; Schmp. 155°.

[28]) R. Willstätter und A. Einhorn, A. 280, 91 (1894).

Da sich die so erhaltene Säure noch als schwach bromhaltig erweist, löst man sie in Soda auf und versetzt die Lösung portionsweise auf dem siedenden Wasserbade mit 2proc. Natrium-amalgam. Nach beendeter Einwirkung wird die alkalische Lösung angesäuert und ausgeäthert.

Die auf diese Weise erhaltene Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 101—102°. Sie erweist sich als halogenfrei. Da sie jedoch noch den unangenehmen Geruch der partiell hydrierten Toluylsäuren zeigt, wird sie einer nochmaligen Oxydation mit 3proc. Kalium-permanganat-lösung in sodaalkalischer Lösung bei 0° unterworfen. Sie zeigt nunmehr den Schmp. 105° der o-Toluylsäure und gibt, mit einem Präparat anderer Herkunft gemischt, keine Schmelzpunktsdepression. Dagegen schmilzt ihre Mischung mit m-Toluylsäure (111°) bei etwa 70°.

Der gleiche Versuch, mit dem öligen Anteil des Adduktes aus *trans*-Piperylen und Acrylsäure (s. o.) ausgeführt, ergibt ebenfalls nur o-Toluylsäure.

cis-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIa)

Bei der katalytischen Hydrierung der *cis*-2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff glatt aufgenommen. Die auf diese Weise erhaltene *cis*-Form der 2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIa) bildet ein farbloses Öl.

cis-Anilid. Das nach der Methode von D. V. N. Hardy[29]) aus der *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure dargestellte Anilid schmilzt roh bei 126° und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 128°. Im Gemisch mit *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid vom Schmp. 152° (s. S. 135) zeigt das neue Anilid eine starke Depression auf 111—113°.

Umlagerungsversuch mit Na-methylat. Der mit Diazomethan aus der *cis*-Form der 2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIa) hergestellte (ölige) Methylester wird 6 Stunden lang mit der 15fachen Menge einer 10proc. Na-methylatlösung gekocht. Die aus dem Ansatz in üblicher Weise isolierte Säure erweist sich, wie ihre Überführung in das *cis*-Anilid vom Schmp. 128° zeigt, als identisch mit dem Ausgangsmaterial. Eine Umlagerung der Carboxylgruppe unter den angegebenen Bedingungen tritt nicht ein, wohl dagegen bei der

Umlagerung mit Salzsäure. 0,3 g *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIa) werden mit 5 ccm rauchender Salzsäure im Rohr 6 Stunden lang auf 180° erhitzt. Die nach dem Erkalten halbfeste Säure wird zweckmäßig sofort in ihr Anilid überführt. Es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 151° und erweist sich durch die Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft (s. S. 135) als identisch.

Untersuchung der sterisch uneinheitlichen Anteile

Neben der einheitlichen kristallinen Spitzenfraktion (Ia) fallen bei der Addition der Komponenten auch niedriger schmelzende kristalline sowie ölige Anteile an. Ihre Untersuchung hatte das folgende Ergebnis.

a) Kristallfraktion 28—35°. Die katalytische Hydrierung dieses Anteils mit Pt-dioxyd in Eisessig führt zu einer öligen Säure, die beim Animpfen mit der *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIb, Schmp. 52°) auch nicht teilweise kristallisiert. Zu ihrer besseren Charakterisierung führt man sie in ihr Anilid über, das roh bei etwa 114° schmilzt und nach wiederholtem Umkristallisieren den Schmp. 128° des *cis*-Anilides annähernd erreicht. Ein Gemisch beider Präparate zeigt keine Depression, dagegen liegt der Mischschmelzpunkt mit dem *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid (Schmp. 152°) bei etwa 112°.

[29]) Chem. Soc. **1936**, 398.

Nach diesem Ergebnis dürfte die Fraktion vom Schmp. 28—35° als Hauptanteil ebenfalls die *cis*-Form der 2-Methyl-hexahydro-benzoesäure enthalten.

b) Der ölige Anteil. Bei der katalytischen Hydrierung des öligen Anteils mit Pt-dioxyd wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Die hydrierte Säure bleibt ölig, auch beim Animpfen mit fester *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (Schmp. 52°). Das für eine eingehendere Untersuchung aus der rohen Säure hergestellte Anilid zeigt ungereinigt einen niedrigen Schmp. von etwa 100°. Die daraus durch Umkristallisieren aus Acetonitril zu gewinnende Hauptfraktion schmilzt bei 109° und gibt sowohl im Gemisch mit *cis*- als auch im Gemisch mit *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid keine Depression. Wie ein aus reinem *cis*- und reinem *trans*-Anilid aufgenommenes Schmelzpunktsdiagramm erkennen läßt, besteht das Anilid vom Schmp. 109° zu etwa gleichen Teilen aus *cis*- und *trans*-Form.

Aus den letzten Mutterlaugen des Anilid-Gemisches vom Schmp. 109° konnte noch eine kleine Partie (0,2 g) von *trans*-Anilid isoliert werden.

Hydrolyse und Umlagerung des Anilid-Gemisches 109°. Wird die bei 109° schmelzende Anilidfraktion 8 Stunden lang mit Salzsäure im Rohr auf 180° erhitzt, so erhält man — offenbar durch die erwartete Umlagerung des *cis*-Anteiles — eine kristallisierte Säure, die sowohl in freier Form als in Form ihres Anilids sich mit den entsprechenden Verbindungen der *trans*-Reihe als identisch erweist.

Auch die Analyse über die Anilide läßt also erkennen, daß Verbindungen der m-Reihe neben den o-Formen in nachweisbarer Quantität unter den Reaktionsprodukten nicht auftraten.

II. trans-Piperylen und Acrolein

cis-2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyd[30]) *(VIIa)*

7 g *trans*-Piperylen werden mit 7 g Acrolein und 0,5 g Hydrochinon 10 Stunden lang im Rohr auf 100° erhitzt. Durch zweimalige Destillation i. V. lassen sich 8,6 g des Adduktes als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 60—61°/12 mm gewinnen.

cis-Semicarbazon (entspr. VIIa). 8,6 g Addukt werden mit einer Lösung von Semicarbazid-chlorhydrat und Natrium-acetat in das Semicarbazon überführt. Man erhält 11,7 g (= 93%) eines Rohsemicarbazons, das der fraktionierten Kristallisation aus Alkohol unterworfen wird. Die Spitzenfraktionen in einer Gesamtmenge von 7,5 g (= 64 %) des Rohsemicarbazons, stellen das Semicarbazon der *cis*-Form des 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehydes (VIIa) vor. Schmp. 199°.

$C_9H_{15}ON_3$ (181) Ber. C 59,7 H 8,3
Gef. » 59,4 » 8,5

In den Nachfraktionen treten blättchenförmige Ausbildungen auf, die sich wegen ihrer Feinheit nicht auslesen und auch nicht durch Kristallisation anreichern lassen. Sie sind uneinheitlich und schmelzen bei 120—130°. Beim Zumischen des Semicarbazons vom Schmp. 199° tritt keine Schmelzpunktsdepression ein.

Die Verarbeitung eines Aldehydes, der durch 6 Stunden langes Erhitzen der Komponenten auf 140° gewonnen wurde, ergibt ein ähnliches Bild.

[30]) s. a. I. G. Farbenindustrie Pat. C. 1931, I, 2939. B. Arbusow, S. Sinowjewa, Fink (Orig. russ.) C. 1941, I, 2655, schlagen für das Addukt aus Piperylen und Acrolein die m-Konstitution vor.

Oxydation des Rohaldehydes mit Luftsauerstoff

Einige Gramm Rohaldehyd werden unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser auf einem Uhrglas der Einwirkung des Luftsauerstoffs ausgesetzt. Bereits nach 2 Tagen beginnt die Abscheidung eines kristallinen Oxydationsproduktes, und nach etwa 10 Tagen ist die Oxydation beendet. Die von Öl durchsetzte Kristallmasse wird in Sodalösung aufgenommen und durch Ausschütteln der Lösung mit Äther von neutralen Nebenprodukten befreit. Aus der bei der Aufarbeitung anfallenden Rohsäure kristallisieren 60% aus und erweisen sich als reine *cis*-Form (Ia) der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure. Schmp. und Mischprobe 64°.

Das neben den Kristallen anfallende saure Öl besteht aus einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Form der 2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure.

trans-2-Methyl-Δ^4-tetrahydro-benzaldehyd (Vb)[31])

Ein Gemisch von 35 g Butadien, 50 g Crotonaldehyd und 1 g Hydrochinon wird 7 Stunden lang im Autoklaven auf 170—180° erhitzt. Die fraktionierte Destillation des Reaktionsproduktes i. V. ergibt 25 g *trans*-2-Methyl-Δ^4-tetrahydro-benzaldehyd Sdp. 63°/13 mm.

trans-Semicarbazon (entspr. Vb): Die Darstellung erfolgt wie oben beschrieben. Die Verbindung schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 169°.

$C_9H_{15}ON_3$ (181) Ber. C 59,7 H 8,3
Gef. » 59,5 » 8,2

cis- und trans-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazone

a) cis-Form (entspr. VIa). 4,8 g des Semicarbazons des *cis*-2-Methyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyds vom Schmp. 199° werden in methylalkoholischer Lösung mit Pd-kolloid als Katalysator hydriert. Nach ½—1 Stunde ist die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man dampft den Methylalkohol i. V. ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, filtriert vom ausgeschiedenen Palladium ab und ersetzt das Chloroform durch Alkohol. Aus der eingeengten Lösung scheidet sich das Semicarbazon des *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (entspr. VIa) in Form von farblosen Kristallen ab. Schmp. 170°.

$C_9H_{17}ON_3$ (183) Ber. C 59,0 H 9,3 N 22,9
Gef. » 58,9 » 9,1 » 23,3

Im Gemisch mit dem im folgenden zu beschreibenden Semicarbazon der *trans*-Form (Schmp. 154°) tritt eine starke Depression ein.

Die Spaltung des Semicarbazons in den freien Aldehyd verläuft unter partieller sterischer Umlagerung (s. u.).

b) trans-Form (entpr. VIb). Nach dem gleichen Verfahren, wie es soeben beschrieben wurde, läßt sich auch das Semicarbazon der *trans*-Form (entspr. Vb) glatt katalytisch hydrieren. Das Semicarbazon des *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (entspr. VIb) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 154°[32]).

$C_9H_{17}ON_3$ (183) Ber. C 59,0 H 9,3 N 22,9
Gef. » 59,3 » 9,3 » 22,8

Wie weiter unten gezeigt wird, verläuft die Regenerierung des freien Aldehydes unter Erhaltung der *trans*-Konfiguration.

[31]) Vgl. O. Diels, K. Alder, A. 470, 85 (1929).
[32]) Vgl. O. Diels, K. Alder, A. 470, 89 (1929).

Regeneration der 2-Methylhexahydro-benzaldehyde aus den Semicarbazonen

a) cis-Reihe. Man leitet über ein Gemisch von 4,3 g *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazon (entspr. VIa) vom Schmp. 170° und der gleichen Menge kristallisierter Oxalsäure solange Wasserdampf, bis das Destillat nicht mehr den charakteristischen Geruch des Aldehydes zeigt. In üblicher Weise aufgearbeitet, bildet der regenerierte Aldehyd eine farblose, stark pfefferminzartig riechende Flüssigkeit. Sdp. 60—61°/11 mm. Ausbeute 1,9 g.

Daß bei dieser hydrolytischen Spaltung eine partielle, sterische Umlagerung eingetreten ist, geht bereits aus dem folgenden Versuch hervor: Eine Probe des wiedergewonnenen Aldehydes liefert bei der Rückverwandlung in das Semicarbazon ein Präparat, das roh bei 150° schmilzt und erst nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 170° des Ausgangsmateriales zeigt. Über seine Oxydation siehe unten.

b) trans-Reihe. Die Spaltung des *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazones (entspr. VIb) vom Schmp. 154° geschieht in der gleichen Weise. Aus 5 g Semicarbazon erhält man so 2,3 g des reinen *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (VIb) vom Sdp. 59—60°/10 mm.

Oxydation der 2-Methyl-hexahydro-benzaldehyde mit Luftsauerstoff

a) cis-Reihe. Setzt man den aus dem Semicarbazon vom Schmp. 170° regenerierten 2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd in einer flachen Schale bei Raumtemperatur der Luft aus, so beginnt nach etwa 14 Tagen die Abscheidung von farblosen Kristallen, und im Verlauf von weiteren 2 Wochen ist der charakteristische Aldehydgeruch verschwunden.

Man nimmt die entstandene Säure in Sodalösung auf, äthert die Lösung aus und säuert sie an. Die in üblicher Weise isolierte Säure (1,1 g aus 1,9 g Aldehyd) ist teils fest, teils ölig. Der feste Anteil schmilzt roh bei 45° und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 52°. Im Gemisch mit reiner *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIb, vom Schmp. 52°) tritt keine Depression ein.

Das aus dem öligen Anteil nach der Methode von D. V. N. Hardy (l. c.) hergestellte Anilid läßt sich in zwei Fraktionen zerlegen, von denen die größere bei 152° schmilzt und im Gemisch mit *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure-anilid keine Schmelzpunktsdepression zeigt, während die kleinere bei 128° schmilzt und mit *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure-anilid identisch ist.

Der Versuch läßt — wie die Rücküberführung des Aldehydes in sein Semicarbazon — erkennen, daß die Hydrolyse des Semicarbazons zum Teil von einer sterischen Umlagerung begleitet ist.

b) trans-Reihe. Setzt man den *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd (VIb) der Luft aus, so scheiden sich bereits nach einer halben Woche Kristalle des Oxydationsproduktes aus. Nach weiteren anderthalb Wochen ist eine feste, ölfreie Kristallmasse entstanden. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man die *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure in farblosen Nadeln vom Schmp. 52°.

Anilid. 0,2 g der Säure werden mit einem Überschuß von Thionyl-chlorid in das Säure-chlorid überführt, welches in ätherischer Lösung mit Anilin sofort das *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid bildet, Schmp. 152[33]) (aus Methanol).

[33]) W. Sernow, B. **32**, 1173 (1899); O. Diels, K. Alder, A. **470**, 90 (1929).

III. 1,3-Dimethyl-butadien und Acrylsäure

2,4-Dimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XI).

8 g Acrylsäure werden mit einem starken Überschuß von 1,3-Dimethyl-butadien unter Zusatz von 0,2 g Hydrochinon 3½ Stunden lang im Rohr auf 110° erhitzt.

Der Rohrinhalt wird der Destillation i. V. unterworfen, wobei nach einem kurzen Vorlauf das Reaktionsprodukt als farbloses zähflüssiges Öl übergeht, das alsbald vollständig zu einer kristallinen Masse erstarrt.

Durch Umkristallisieren aus Acetonitril gewinnt man die 2,4-Dimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XI) rein. Farblose Kristalle vom Schmp. 92—93°.

$C_9H_{14}O_2$ (154) Ber. C 70,1 H 9,1
Gef. » 70,1 » 9,1

Ein kleinerer Anteil des Reaktionsproduktes schmilzt um etwa 20° niedriger und stellt wahrscheinlich ein Gemisch von Stereoisomeren vor. Seine Untersuchung steht noch aus.

Dehydrierung zur 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII). Ein Gemisch von 2 g 2,4-Dimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure und 2 g Schwefelblüte wird im Ölbad zunächst auf 210° und im Verlauf von etwa 2 Stunden auf 230° erhitzt. Nach beendeter H_2S-Entwicklung gießt man die Schmelze aus, läßt sie erkalten und zerreibt sie. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise durch Auskochen des Rohproduktes mit 10proc. Sodalösung, Nachoxydation der Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd und später mit einer 4proc. Kalium-permanganat-lösung.

Die durch Ansäuern und Ausäthern isolierte 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) kristallisiert man aus Acetonitril und anschließend aus Ligroin um. Sie bildet farblose Kristalle vom Schmp. 124°, die im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft[34]) (vom Schmp. 125°) keine Depression zeigen.

$C_9H_{10}O_2$ (150) Ber. C 72,0 H 6,7
Gef. » 71,8 » 6,8

Isopren und Crotonsäure

2,4-Dimethyl-Δ^4-tetrahydro-benzoesäure (XIV)

Die Addition erfolgt bei 8stündigem Erhitzen der Komponenten im Rohr auf 230° in Gegenwart von etwas Hydrochinon. Die 2,4-Dimethyl-Δ^4-tetrahydro-benzoesäure (XIV) wird durch Destillation i. V. (Sdp. 138,5°—141,5°/11 mm) isoliert und erstarrt alsbald zu einer farblosen Kristallmasse. Schmp. 84°.

$C_9H_{14}O_2$ (154) Ber. C 70,1 H 9,1
Gef. » 70,3 » 9,2

Die Mischprobe der Δ^4-Säure mit dem oben beschriebenen Δ^3-Isomeren vom Schmp. 92—93° zeigt eine Depression.

Die Dehydrierung der Δ^4-Säure wird in der gleichen Weise ausgeführt, wie sie oben für die Δ^3-Säure beschrieben ist und führt zu der gleichen 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) vom Schmp. 124—125°.

$C_9H_{10}O_2$ (150) Ber. C 72,0 H 6,7
Gef. » 71,8 » 6,6

[34]) s. d. folgenden Absatz.

IV. 1,1,3-Trimethyl-butadien und Acrylsäure.

2,2,4-Trimethyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XVII)

Die Anlagerung der Komponenten wird im Bombenrohr durch 3½stündiges Erhitzen auf 185° unter Zusatz von etwas Hydrochinon durchgeführt[35]). Der Rohrinhalt wird zunächst i. V. destilliert (Sdp. 138—142°/15 mm). Das Destillat erstarrt zu einer farblosen Kristallmasse, die nach dem Umkristallisieren aus wässerigem Methanol bei 83—84° schmilzt.

Die Dehydrierung wird nach der oben angegebenen Vorschrift mit Schwefel durchgeführt. Sie ergibt, wie durch Analyse und Mischprobe bestätigt wird, die gleiche 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII).

$C_9H_{10}O_2$ (150) Ber. C 72,0 H 6,7
Gef. » 72,0 » 6,7.

Über die Oxydation acylierter Aminosäuren mit Bleitetrazetat

Von *Oskar Süs*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co. Akt. Ges.)

(Eingegangen am 13. Juni 1949)

In Verbindung mit unseren synthetischen Arbeiten auf dem Penicillingebiet[1]) unternahmen wir Versuche zur Darstellung der α-Oxyphenacetursäure. Sie sollte als Aufbaukomponente bei der Herstellung der N-α-Oxyphenaceturyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure dienen. Als einfachster Weg für ihre Herstellung erschien mir die Oxydation der α-ständigen Methylengruppen in der Phenacetursäure (I) mit Bleitetraacetat nach der von Dimroth[2]) beschriebenen Methode zur Überführung von Verbindungen mit reaktionsfähigen Methylengruppen in die entsprechenden Oxyverbindungen.

Versetzt man eine Lösung von Phenacetursäure in Eisessig mit Bleitetracetat, so tritt zunächst keinerlei Reaktion ein. Versucht man die Reaktion durch vorsichtiges Erwärmen in Gang zu bringen, so ist weiterhin kein Verbrauch an Bleitetracetat festzustellen. Erst bei der Temperatur des siedenden Wasserbades tritt momentan unter CO_2-Entwicklung Reaktion ein und das Bleitetracetat geht vollkommen in Lösung.

[35]) M. Naef & Cie., F. P. 672 025 (C. 1930, I, 2797). Dort ist das Addukt als Öl vom Sdp. 135—140°/12 mm erwähnt.

[1]) A. **564** (1949).

[2]) Ber. **56**, 1377 (1923).

Als schön kristallisierendes Reaktionsprodukt läßt sich das Acetat des Phenylacetyl-methylolamins (II) isolieren.

$$C_6H_5CH_2CO \cdot NH \cdot CH_2COOH\ (I) \rightarrow C_6H_5CH_2CO \cdot NH \cdot \underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH$$

$$\xrightarrow{-CO_2} C_6H_5CH_2CONH \cdot CH_2OCOCH_3\ (II)$$

Konstitutionsbeweis: Bei vorsichtigem und kurz dauerndem Erwärmen von II mit mäßig conc. Salzsäure trat Formaldehydentwicklung ein und aus der sauren Flüssigkeit fiel, noch in der Wärme, eine gute kristallisierte Verbindung (III) aus. Sie erwies sich als identisch mit dem Methylen-bis-phenylacetamid, das nach der Methode von Einhorn[3]) durch Kondensation von Phenylacetamid mit Formaldehyd zum Vergleich dargestellt wurde.

$$2\,C_6H_5CH_2CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot OCOCH_3 \rightarrow (C_6H_5CH_2CO \cdot NH)_2 : CH_2\ (III)$$
$$+ CH_2O + 2CH_3CO_2H$$

Wurde das Erwärmen von II mit verd. Salzsäure etwas länger ausgedehnt, so kristallisierte beim Erkalten eine niedrig schmelzende Verbindung aus, die sich als identisch erwies mit Phenylessigsäure. Die intermediär entstandene Verbindung III wurde als Säureamid weiter gespalten.

Mit der Aufklärung des Reaktionsverlaufes bei der Oxydation von Phenacetursäure mit Bleitetracetat haben wir die, für unsere synthetischen Arbeiten auf dem Penicillingebiet, wichtige Erkenntnis gewonnen, daß es möglich sein könnte, in die α-ständige Methylengruppe, auch amidartig gebundener Abkömmlinge der Phenacetursäure, eine Hydroxylgruppe einzuführen. Es lag aber auch nahe, das Verhalten freier Aminosäuren und natürlicher Peptide gegen Bleitetracetat zu prüfen. In Tastversuchen konnte festgestellt werden, daß auch aus freien Aminosäuren (z. B. β-Alanin) bei ihrer Behandlung mit Bleitetracetat in Eisessig CO_2 entbunden wird und daß diese vermutlich in derselben Weise oxydiert werden wie die Phenacetursäure. Die Arbeiten in dieser Richtung wurden unterbrochen, nachdem, wie wir bei eingehendem Studium der Literatur feststellen konnten, Criegee im Zusammenhang mit Arbeiten auf dem Gebiet der Glykolspaltung[4]) auch auf das Problem der Oxydation von Aminosäuren gestoßen war. In einem Sammelreferat[5]) weist Criegee auf das indifferente Verhalten benzoylierter und acetylierter Aminosäuren gegen Bleitetracetat hin[6]). Diese Feststellung steht im Widerspruch zu unseren Versuchsergebnissen.

[3]) A. 343, 226 (1905).
[4]) Ber. 64, 260 (1931); A. 507, 159 (1933).
[5]) Ang. Ch. 53, 321—26 (1940).
[6]) Die experimentellen Unterlagen für diese Feststellung gaben die Versuchsergebnisse einer unveröffentlichten Dissertation von Bollinger (Marburg 1937) S. 12. u. 23.

Die Resistenz der Hippursäure gegen Bleitetracetat erwähnt Knoop[7]) in einer Abhandlung über die β-Oxydation von Aminosäuren. Es lag nahe, die Bleitetracetat-Oxydation mit dieser Säure unter unseren Versuchsbedingungen durchzuführen. Sie nahm erwartungsgemäß den bei der Phenacetursäure geschilderten Verlauf, was mit der Isolierung entsprechender Abbauprodukte bewiesen werden konnte.

$$C_6H_5CO \cdot NH \cdot CH_2COOH \rightarrow C_6H_5CONH \cdot CH_2OCOCH_3 \quad (V)$$

$$\rightarrow C_6H_5CO \cdot NHCH_2NH \cdot COC_6H_5 \quad (VI)$$

Verbindung V fiel als Sirup an und wurde als Rohprodukt durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in Verbindung VI übergeführt. Letztere erwies sich als identisch mit dem von Einhorn[3]) durch Kondensation von Benzamid mit Formaldehyd dargestellten Methylendibenzamid.

Mit der Isolierung hydroxylhaltiger Abbauprodukte aus acylierten α-Aminocarbonsäuren erscheint es nicht wahrscheinlich, daß die Oxydationsreaktion auch bei den freien Aminosäuren mit Bleitetracetat in allen Fällen eine reine Dehydrierungsreaktion zu den entsprechenden Ketiminosäuren darstellt[5])[6]). Der direkte Ersatz eines α-ständigen Wasserstoffatoms durch die Hydroxylgruppe ist nach unseren Versuchsergebnissen wahrscheinlich.

Versuche[8])

Oxydation von Phenacetursäure mit Bleitetracetat, O-Acetyl-N-methylol-phenylacetamid (II)

9,8 g Phenacetursäure und 22 g Bleitetracetat werden in 50 ccm über $KMnO_4$ dest. Eisessig suspendiert und das Gemisch 1½ Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Unter starker Gasentwicklung tritt Lösung ein. Das entweichende Gas wird im Stickstoffstrom abgetrieben und in Barytwasser aufgefangen. Ein dicker weißer Niederschlag von $BaCO_3$ wies eindeutig auf Kohlendioxyd hin. Nach beendeter CO_2-Entwicklung wird die Eisessiglösung i. V. bei etwa 50° eingedampft und der sirupöse Rückstand mit Wasser verrieben, wobei eine weiße, kristalline Masse entsteht. Diese wird solange mit Wasser ausgewaschen, bis im Filtrat kein Blei mehr nachweisbar ist. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhält man das Umsetzungsprodukt (II) in Form weißer Nadeln vom Schmp. 98—99°. Ausbeute 4 g.

$C_{11}H_{13}O_3N$ (207) Ber. N 6,76 Gef. N 6,77

Abbau von Verbindung II mit Salzsäure

2 g von II werden mit 6 ccm 32proc. Salzsäure kurz (etwa 5 Sek.) zum Sieden erhitzt. Dabei tritt ein intensiver Formaldehydgeruch auf. Das Kondensationsprodukt fällt bisweilen schon in der Wärme kristallin aus. Durch Zugabe von Wasser

[7]) H. 239, 30 u. 45 (1936).

[8]) Mitbearbeitet von Herrn S. Rosenberger.

wird die Fällung vervollständigt. Nach dem Umkristallisieren aus viel siedendem Alkohol erhält man Verbindung III in Form feiner, verfilzter Nädelchen vom Schmp. 209—210°. Ausbeute 0,4 g.

$C_{17}H_{18}O_2N_2$ (282) Ber. N 9,93 Gef. N 9,96

Methylen-bis-phenylacetamid. 3,3 g Phenylacetamid werden mit 5 ccm einer 30proc. Formaldehydlösung und 2,5 ccm 20proc. Schwefelsäure versetzt und das Gemisch am Wasserbad erwärmt. Innerhalb von wenigen Minuten entsteht eine klare Lösung. Beim Abkühlen erstarrt diese zu einem kristallinen Brei. Durch Zugabe von 10 ccm etwa 30proc. Salzsäure und kurzes Aufkochen wird die Umwandlung von noch vorhandenem N-Methylol-phenylacetamid vervollständigt. Das Methylen-bis-phenylacetamid scheidet sich noch in der Wärme in Form von Nadeln ab. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus viel Alkohol 210°. Mischschmp. mit III ohne Depression.

Abbau von II mit Salzsäure zur Phenylessigsäure

1 g von II wird mit 5 ccm 32proc. Salzsäure zum Sieden erhitzt (5 Min.). Beim Abkühlen scheidet sich eine blättrig-kristalline Masse ab. Von dieser wird abgesaugt und der Rückstand aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 76°, ebenso im Gemisch mit Phenylessigsäure.

Oxydation von Hippursäure mit Bleitetracetat

5,4 g Hippursäure und 13,4 g Bleitetracetat werden in 60 ccm Eisessig (über $KMnO_4$ dest.) suspendiert und 4 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Unter langsamer CO_2-Abspaltung entsteht eine klare Lösung. Diese wird nach Absaugen mit Kohle i. V. bei 50° zur Sirupkonsistenz eingeengt. Der Rückstand zeigte wenig Neigung zur Kristallisation. Der Nachweis für das Vorliegen des Acetates vom Methylolamid der Benzoesäure wurde wie in dem vorhergehenden Falle durch den Salzsäureabbau erbracht.

Der erhaltene Sirup (Verbindung V) wird mit 50 ccm 16proc. Salzsäure 15 Min. im Wasserbad bei 90° erhitzt. Dabei entsteht unter Abspaltung von Formaldehyd eine nadelig-kristalline Fällung. Nach dem Erkalten wird von ihr, die Bleichlorid enthält, abgesaugt. Nach dem Auskochen des Rückstandes mit 100 ccm abs. Alkohol kristallisiert Verbindung VI aus dem heißen Filtrat, beim Abkühlen in Form feiner, weißer Nädelchen aus. Schmp. 215—216°, Ausbeute 1,2 g. Der Mischschmp. mit Methylen-dibenzamid aus Benzamid und Formaldehyd[3]) (216°) zeigt keine Depression. Bei anhaltender Verkochung mit Salzsäure läßt sich aus Verbindung V. in analoger Weise wie bei Verbindung II Benzoesäure isolieren.

$C_{15}H_{14}O_2N_2$ (254) Ber. N 11,03 Gef. N 11,12

Über bi- und polycyclische Azulene

III. Mitteil.: Der Patchouli-alkohol, ein tricyclischer Azulen-bildner*)

Von *Wilhelm Treibs*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig und dem Privatlaboratorium Dr. W. Treibs in Miltitz)

(Eingegangen am 13. Juni 1949)

Die Untersuchungen vorliegender Abhandlung wurden überwiegend bereits vor 7 Jahren ausgeführt. Auf Grund der früheren Erfahrungen bei Teilveröffentlichungen des Cedren-Abbaus[1]) erfolgt die Mitteilung der Gesamtergebnisse erst heute nach Fertigstellung des endgültigen Konstitutionsbeweises des Patchouli-alkohols und Patchoulens.

Der Patchouli-alkohol (I, S. 146)[2]), in der älteren Literatur auch Patchouli-campher genannt, $C_{15}H_{26}O$, vom Schmp. 56° scheidet sich aus den höher siedenden Fraktionen des Patchouli-Öls in großen hexagonalen Prismen aus, die nach Gadamer[3]) geruchlos sind, nach einer Mitteilung von Schimmel & Co.[4]) aber den charakteristischen Geruch des Patchouli-Öls noch nach 6maligem Umkristallisieren beibehalten. Unsere eigenen Untersuchungen bestätigen die Richtigkeit letzterer Beobachtung, ja, dieser charakteristische Patchouli-Geruch verstärkte sich noch nach mehrjährigem Lagern. Da auch die Produkte des oxydativen Abbaus und der Sauerstoffbehandlung des Patchoulens teilweise den gleichen Geruch zeigten, besteht immerhin die Möglichkeit, daß die Ursache in winzigsten Mengen von Abbauprodukten zu suchen ist. Die Molrefraktion und der schön kristallisierende rote Chromsäureester[5]) beweisen die gesättigte, tertiäre, also tricyclische Natur des Alkohols, der ungemein leicht unter dem Einfluß dehydratisierender Agentien Wasser abspaltet unter Bildung des tricyclischen Sesquiterpens Patchoulen $C_{15}H_{24}$.

Die physikalischen Konstanten des Patchoulens wechseln in weiten Grenzen je nach der Art der Dehydratation des Alkohols, was ebenso an anderen tertiären Alkoholen der Terpen- und Sesquiterpen-Reihe beobachtet wurde. Je milder die Bedingungen der Wasserabspaltung waren, desto höher waren die Konstanten (Tab. 1). Man gelangte mit Essigsäureanhydrid zu einem Sesquiterpen ungewöhnlich hoher Dichte

*) II. Mitteil. W. Treibs und H. Froitzheim, A. 564 (1949).

[1]) W. Treibs, B. 68, 1041 (1935); 70, 2060 (1937); 76, 160 u. 168 (1942).

[2]) Zusammenfassende Literatur: Semmler, Die ätherischen Öle III, 232 (Leipzig 1906); Gildemeister und Hoffmann, Die ätherischen Öle I, 500 (III. Auflage 1928).

[3]) Arch. Pharm. 241, 22 (1903).

[4]) Bericht Schimmel, 1904, I, 74.

[5]) H. Wienhaus, B. 47, 322 (1914).

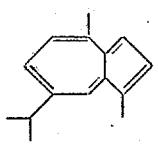
(Tab. 1a), beim Schütteln der fertigen Patchoulene mit conc. Schwefelsäure zu einem Kohlenwasserstoff verhältnismäßig niedriger Dichte (Tab. 1d). Die Konstanten künstlichen Cedrens sind angefügt (Tab. 1e).

Tab. 1

Dehydratationsmittel	Dichte d_4^{20}	α_D^{20}	n_D^{20}
a) Essigsäureanhydrid	0,9506	— 46°25′	1.50453
b) Ameisensäure	0,9305	— 37° 0′	1.49873
c) Salzsäure	0,9259	— 15°15′	1.49221
d) Patchoulen in SO_4H_2	0,9211	— 5°38′	1.49185
e) Cedrol und Amcisensäure	0,9344	— 84°	1.49817

Die Kohlenwasserstoffe hoher Dichte und Brechung sind gelblich, die niedriger Dichte und Brechung farblos. Zweifellos müssen dem hydroxyltragenden tertiären Kohlenstoffatom des Patchouli-alkohols wenigstens zwei wasserstoffatomtragende C-Atome benachbart sein, so daß die Dehydratation mindestens nach zwei Seiten hin erfolgen kann, welcher Umstand für die Konstitutions-Ermittlung von Bedeutung war.

Bei der Dehydrierung mit Schwefel oder Selen verharzte das Patchoulen überwiegend, daneben wurden geringere Mengen brauner Öle erhalten, aus denen keinerlei Pikrate aromatischer Kohlenwasserstoffe gewonnen werden konnten. Jedoch zeigte die Chromatographierung in Petroläther über Aluminiumoxyd am unteren Rande der langsam wandernden braunen Zonen winzige blaue Randzonen, die sich nicht abtrennen ließen, aber auf ein Azulen hindeuteten. Auch gab das Patchoulen die charakteristische Blaufärbung der Azulenbildner mit Brom-Chloroform und Violettfärbung mit Salzsäure, die sich jedoch nicht, oder vielleicht nur labil, anlagerte. Als nunmehr der Patchouli-alkohol selbst bei seinem Siedepunkt der mehrstündigen Dehydrierung mit Selen unterworfen wurde, trat unter langsamer Wasserabspaltung und starker Verharzung die charakteristische Blaufärbung der Azulene auf. Aus den höheren Fraktionen des Dehydrierungsproduktes wurde das Azulen mit Phosphorsäure herausgelöst und über das Trinitrobenzolat als Guajazulen III identifiziert.



III

Damit war die Zugehörigkeit des Patchoulialkohols zur Gruppe der tricyclischen azulenbildenden Sesquiterpene, bei denen ein bicyclisches Siebenringsystem mit einem Fünfring kondensiert ist, und zu der das Aromadendren, das Ledol und wahrscheinlich das Cedren gehören, eindeutig bewiesen. Die Konstanten des Patchoulens sprechen für eine nahe Verwandtschaft mit dem Cedren (Tab. 1). Die verschieden schwer zu erreichende Dehydrierung der vorgenannten tricyclischen Azulenbildner dürfte auf der verschieden schwer erfolgenden thermischen Aufsprengung eines Ringes beruhen, die die Voraussetzung der eigentlichen Dehydrierung ist.

Charakteristisch verlief die Einwirkung von Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) auf Patchoulen. Unter gleichzeitiger Rotfärbung der Säure färbte sich der Kohlenwasserstoff blutrot und ging langsam in ein festes gelbes Harz über, während größere Sesquiterpen-mengen unter plötzlichem Aufsieden und NO_2-Entwicklung stürmisch reagierten. Aus Lauge, in der sich das Nitrierungsprodukt größtenteils löste, schied sich beim Ansäuern eine feste gelbe Masse der Analysenformel $C_{15}H_{20}O_4N_2$ aus. Diese Dinitroverbindung muß also mindestens eine in Lauge lösliche primäre oder sekundäre Nitrogruppe tragen. Auch der Patchouli-alkohol selbst ging bei der Salpetersäurebehandlung langsam in ein gelbes harziges Nitroprodukt über.

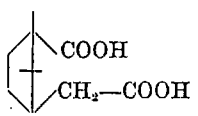
Die Doppelbindungen der Patchoulen-isomeren müssen sterisch sehr stark behindert sein, da weder Kaliumpermanganat bei schwächerer Einwirkung, noch Ozon die oxydative Aufsprengung eines Ringes bewirkt. Ganz ähnlich wie bei der Permanganatoxydation des β-Gurjunens entstand vielmehr durch beide Oxydationsarten ein Keton $C_{15}H_{22}O$, das sehr leicht zu einem Oxyketon $C_{15}H_{22}O_2$ weiteroxydiert wurde. Beide Produkte ließen sich bisher nicht durch kristallisierte Derivate charakterisieren. Da sie für die nachfolgende Konstitutions-aufklärung des Patchouli-alkohols unerheblich waren, wurden sie noch nicht eingehender untersucht. Die stärker oxydierten, mit Wasserdampf unflüchtigen Anteile der Ozonbehandlung ergaben bei starker Permanganatbehandlung ein Säuregemisch, aus dem sich in geringer Ausbeute eine kristallisierte monocyclische Dicarbonsäure $C_{11}H_{18}O_4$ (IV) ausschied, die beim Erhitzen unzersetzt und ohne Anhydridbildung sublimierte. Beim starken oxydativen Abbau des Patchoulen-Gemisches werden 4 Kohlenstoffatome des Fünfrings eines Isomeren unter gleichzeitiger Öffnung eines zweiten Ringes wegoxydiert. Im Gegensatz zum Cedren geht die Doppelbindung also von der Brücke zwischen Fünfring und Siebenringsystem aus.

Als das nicht kristallisierende Säuregemisch der vorstehenden oxydativen Behandlung mit Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) bis zur völligen Lösung erhitzt wurde, schieden sich nach dem Erkalten sehr reichliche Kristallmengen (20—30% des angewandten Patchoulen-Gemisches) aus, die durch Umkristallisieren, erst aus viel warmem Wasser, dann aus Chloroform, in 2 homologe Säuren zerlegt wurden. Den schwer löslichen Anteil bildete die bereits oben erwähnte Dicarbonsäure $C_{11}H_{18}O_4$ (IV), den leichtlöslichen eine ebenfalls monocyclische Dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_4$ (V), die sowohl beim Destillieren wie bei der Behandlung mit heißem Acetylchlorid in ein Anhydrid $C_{10}H_{14}O_3$ (VI) übergeführt wurde. Diese Säure stimmte in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften völlig mit der d-Camphersäure überein. Mischungen der beiden Säuren bzw. ihrer Anhydride zeigten keinerlei Schmelzpunktsdepressionen gegenüber den reinen Komponenten. Die homologe Dicarbon-

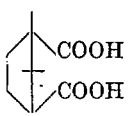
säure $C_{11}H_{18}O_4$ (IV) erwies sich als mit der Homocampher säure, die aus d-Campher über den Oxymethylen- und Cyancampher synthetisch hergestellt worden war[6]), nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Refraktion und Sublimationsfähigkeit ohne Anhydrisierung identisch (Tab. 2).

Tab. 2

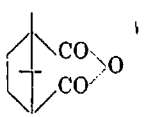
	Schmp.	$[\alpha]_D$
d-Camphersäure	187°	+ 49°8′ (Methanol
Dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_4$ (V)	186—186,5°	+ 46°86′ (Methanol)
d-Camphersäureanhydrid	220—221°	— 7°7′ (Benzol)
Anhydrid $C_{10}H_{14}O_3$ (VI)	223°	— 3°5′ (Benzol)
Homocamphersäure	234°	+ 66°14′ (Methanol)
Dicarbonsäure $C_{11}H_{18}O_4$ (IV)	235—235,5°	+ 68°36′ (Methanol)



IV

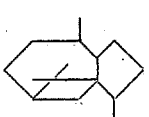


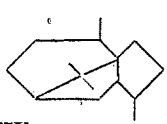
V

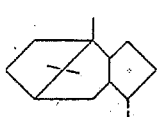


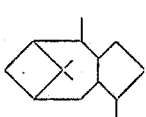
VI

Durch die Dehydrierung zum Guajazulen und die Ergebnisse des starken oxydativen Abbaus ist das Kohlenstoffskelett des Patchoulialkohols festgelegt. Theoretisch kommen für tricyclische Systeme, die sich vom Guajazulen ableiten, folgende 4 Skelettformeln VIIa—VIId in Frage:


VIIa


VIIb


VIIc


VIId

Von diesen 4 Möglichkeiten sind dem Sesquiterpen-Kohlenwasserstoff Cedren, überwiegend auf der Grundlage unserer Abbauergebnisse, von Y. R. Naves, G. Papazian und E. Perrotet[7]) die Struktur VIIc, von Pl. A. Plattner[8]) die Formel VIIb zugesprochen worden. Da die Plattner'sche Begründung bisher nur in einem summarischen Vortragsreferat bekanntgegeben wurde, scheint uns zur endgültigen Klärung der Cedren-konstitution noch zusätzliches Versuchsmaterial notwendig zu sein. In Fortsetzung unserer früheren experimentellen Ergebnisse, die das Cedrenproblem zum erstenmal auf eine sichere Grundlage stellten[1]) und die durch eine irreführende Berichterstattung verschwiegen wurden,

[6]) A. Lapworth, Chem. Soc. **77**, 1062 (1900).
[7]) Helv. **26**, 312 (1943).
[8]) Chimia **2**, 248 (1948).

beabsichtigen wir daher in Kürze weiteres gesichertes Untersuchungsmaterial bekanntzugeben, nachdem die besonderen Verhältnisse der letzten Jahre samt dem dadurch bedingten Mangel an Untersuchungsmaterial uns daran hinderten, aus unseren Abbauresultaten die letzten und klar vorgezeichneten experimentellen Folgerungen zu ziehen. Dagegen ist die Anlage des Kohlenstoffskeletts des Patchouli-alkohols und der Patchoulene durch obige experimentelle Ergebnisse völlig geklärt. Von den 4 Möglichkeiten VIIa—d kann nur die Formel VIIc zur Camphersäure und Homocamphersäure führen. Für das Cedren[8]) ist sie mit Sicherheit auszuschließen.

Durch trockene Destillation des Bariumsalzes der Homocamphersäure IV aus Patchoulen stellten wir synthetischen d-Campher[9]) dar, der durch den Vergleich mit natürlichem Campher nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Drehung und Oxim identifiziert wurde. Damit gelang zum ersten Male die Überführung eines tricyclischen Sesquiterpens in ein bicyclisches Terpenderivat.

Die noch verbleibende Aufgabe der Konstitutionsbestimmung des Patchouli-alkohols war die Festlegung der Lage der Hydroxylgruppe. Der Abbau zur Homocamphersäure hatte bereits wahrscheinlich gemacht, daß die Doppelbindungen von der Brücke zwischen Fünfring und Siebenring-system ausgingen. Sehr aufschlußreich verlief die systematische Chromsäure-oxydation des Patchoulen-Gemisches. Bei schwachem Angriff entstand ein Keton $C_{15}H_{22}O$, das keine kristallisierten Derivate gab, bisher nicht näher untersucht wurde und vielleicht mit dem Keton der gleichen Summenformel der Ozon- und Permanganatoxydation identisch ist. Stärkere Chromsäure-Behandlung führte zu zwei interessanten kristallisierten Körpern, die auch für den analytischen Nachweis des Patchouli-alkohols und der natürlichen Patchoulenkohlenwasserstoffe geeignet sein dürften: 1) ein gelbes, soda-unlösliches Diketon $C_{15}H_{20}O_2$ (VIII), und 2) eine Ketomonocarbonsäure $C_{14}H_{20}O_3$ (IX).

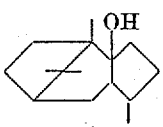
Das gelbe Diketon $C_{15}H_{20}O_2$ (VIII) kristallisierte in langen, gelben Prismen. Gegen Oxydationsmittel war es von einer außerordentlichen Beständigkeit. Weder von heißer Salpetersäure, noch von einer Acetonlösung von Permanganat, noch von Ozon und von Chromsäure wurde es nennenswert angegriffen. In Schwefelsäure-monohydrat löste es sich bei schwachem Erwärmen unverändert, bei starkem ging es unter Violettfärbung in eine wasserlösliche Sulfonsäure über. Mit Tollens Reagens (ammoniakalischer Silberlösung) gab es beim Erwärmen einen Silberspiegel. Es ließ sich durch ein Di-phenylsemicarbazon und ein schwerlösliches Dioxim charakterisieren. Letzteres Dioxim war in Lauge löslich und gab mit ammoniakalischer Kupferlösung einen Niederschlag, verhielt sich demnach wie das Glyoxim eines o-Diketons. Wie die aromatischen o-Diketone gab es in alkoholischer Lösung auf Zusatz eines

[9]) Vgl. J. Bredt und M. v. Rosenberg, A. 289, 5 (1896).

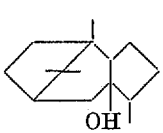
Tropfens alkoholischer Lauge eine Violettfärbung. Größere Diketonmengen färbten sich beim Erhitzen mit alkoholischer Lauge erst tief violett, dann weinrot. Aus dem Salzrückstand schied sich beim Ansäuern eine kristallisierte Monocarbonsäure $C_{15}H_{22}O_3$ aus, die aus einer Benzilsäureumlagerung entstanden sein dürfte und bisher nicht näher untersucht wurde. Analog wie beim Campherchinon müssen die beiden in 1,2-Stellung befindlichen Ketogruppen des Patchoulen-diketons (VIII) durch den besonderen Bau der anstehenden Kohlenstoffatome gegen Enolisierung geschützt sein. Ganz ähnliche Verhältnisse wurden von L. Ruzicka und Mitarbeitern[10]) bei der Oxydation gewisser Triterpene beobachtet.

Die bicyclische Ketosäure (IX) vom Schmp. 168—169°, in der noch die Doppelbindung eines Patchoulen-isomeren vorhanden ist, ließ sich durch Natrium-hypobromit unter Abspaltung von Bromoform zur Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X) abbauen, trug also eine Acetylgruppe. Letztere Dicarbonsäure (X) spaltete beim Erhitzen über den Schmelzpunkt und bei der Destillation Wasser ab und ging in ihr Anhydrid $C_{14}H_{16}O_3$ (XI) über. Sie war äußerst widerstandsfähig gegen oxydativen Angriff und wurde erst durch heiße alkalische Permanganatlösung zu einer nichtanhydrisierbaren Isocamphersäure $C_{10}H_{16}O_4$ (XII) abgebaut, vom fast gleichen Schmp. 187—188° wie die Camphersäure, die aber in Mischung mit letzterer sehr starke Schmelzpunktsdepression zeigte. Aus Mangel an Ausgangsmaterial konnte sie leider bisher nicht einwandfrei identifiziert werden. Die Doppelbindung des zugrunde liegenden Patchoulen-Isomeren muß also von der Brücke zwischen mono- und bicyclischem System (Skelettformel VIIc) ausgehend im bicyclischen System verlaufen. Die nächstliegende Annahme, daß die Ketocarbonsäure IX aus einem Patchoulen-Isomeren über das Diketon VIII entstanden sei, wird durch die ganz außerordentliche Chromsäurebeständigkeit des Diketons ausgeschlossen.

Diese Esgebnisse der verschiedensten Oxydationsversuche gestatten die eindeutige Festlegung der Lage der alkoholischen Hydroxylgruppe im Molekül des Patchouli-alkohols I an der Brücke zwischen bi- und monocyclischem System, so daß nur die beiden Konstitutionsformeln Ia und Ib in Frage kommen.



Ia

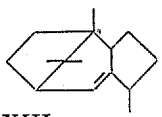


Ib

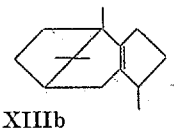
Von diesen beiden Möglichkeiten ist nur die Formel Ib mit dem Abbau zur Camphersäure (V) und Homocamphersäure (IV) vereinbar.

[10]) Helv. **31**, 139 (1948).

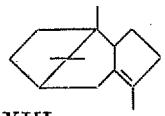
Je nach den Bedingungen scheinen aus Patchouli-alkohol sämtliche 3 möglichen isomeren Patchoulene XIIIa—XIIIc in wechselnden Mengen zu entstehen.



XIIIa

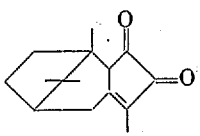


XIIIb

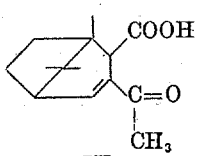


XIIIc

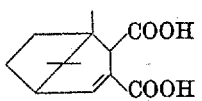
Läßt man Ameisensäure oder Schwefelsäure in Eisessig oder in Methanol auf Patchouli-alkohol einwirken, so werden beim oxydativen Abbau die Ketosäure IX, Campher- und Isocamphersäure erhalten, die aus dem Isomeren XIIIa entstanden sein müssen. Dagegen können dem Diketon VIII nur die Kohlenwasserstoffe XIIIb oder XIIIc zugrunde liegen, die beide bei starkem Abbau Homocamphersäure ergeben, wobei der zweiten Formel die größere Wahrscheinlichkeit zukommt.



VIII



IX



X

Über isomere künstliche Patchoulene und ihr Verhältnis zu den Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffen der natürlichen Patchouli-Öle sind Untersuchungen im Gange, über die in Kürze berichtet werden wird.

Der Firma Schimmel in Miltitz danke ich für die Überlassung des Patchoulialkohols und die Bereitstellung von Mitteln, meiner Laborantin, Fräulein Anneliese Staege für fleißige Mitarbeit und Herrn cand. chem. A. Stein für die Darstellung der Homocamphersäure. Die Analysen wurden von Dr. Kautz, Freiburg i. Br., und durch Herrn R. Martin im mikrochemischen Institut der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Patchoulen II aus Patchouli-alkohol I

a) 10 g Patchouli-alkohol wurden mit 40 g Essigsäureanhydrid und 20 g wasserfreiem Natriumacetat 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Ausziehen mit Wasser und Lauge wurde der Kohlenwasserstoff nochmals mit wenig Methanol ausgeschüttelt und über metall. Natrium destilliert.

b) 10 g Patchouli-alkohol wurden mit 25 ccm wasserfreier Ameisensäure ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei Wasserabspaltung unter Violettfärbung erfolgte. Der Kohlenwasserstoff wurde wie unter a gereinigt.

c) 10 g Patchouli-alkohol wurden in 20 ccm Eisessig mit gasförmigem HCl gesättigt, ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und das Sesquiterpen wie unter a gereinigt.

d) 10 ccm nach b gewonnenes Patchoulen wurden unter starker Kühlung im Scheidetrichter vorsichtig mit 10 ccm konz. SO_4H_2 durchgeschüttelt, wobei der größere Teil des Kohlenwasserstoffs unter starker Verfärbung verharzte. Der abgezogene ungelöste Anteil wurde wie unter a gereinigt.

Konstanten der Patchoulene a bis d siehe Tab. 1.

Selen-dehydrierung des Patchouli-alkohols I

In Portionen von je 2 g wurden insgesamt 10 g Patchouli-alkohol in Reagensgläsern mit je 0,3 g Selen im Metallbad zu schwachem Sieden erhitzt, wobei sich die Flüssigkeit unter langsamer Wasserabspaltung blau färbte. Das vereinigte Reaktionsprodukt wurde durch Wasserdampfdestillation von Harz getrennt. Aus dem tiefblauen Destillat wurde das Azulen in Petroläther vom Sdp. 30—40° mit 85proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt und durch Zersetzen mit Eis und erneutes Aufnehmen in Petroläther regeneriert. Nach dem Chromatographieren über Aluminiumoxyd (nach Brockmann) wurde das blaue Azulen (120 mg) durch kurzes Aufsieden in 1 ccm abs. Alkohol mit 100 mg Trinitrobenzol in das Trinitrobenzolat überführt, das nach 2maligem Umkristallisieren aus wenig abs. Alkohol in schwarzvioletten Nädelchen kristallisierte und bei 149° schmolz.

Aus dem Sesquiterpen-Gemisch des Gurjunbalsam-Öls wurde ganz analog durch Dehydrierung mit Schwefel das S-Guajazulen (III) dargestellt und in das Trinitrobenzolat übergeführt, das nach 3maligem Umkristallisieren schwarzviolette Nädelchen vom Schmelzp. 147 bis 148° bildete.

Das Gemisch der beiden Trinitrobenzolate schmolz bei 147—148°.

Ozonisation des Patchoulens II

Je 30 ccm Patchoulen (Ameisensäure) wurden zusammen mit 60 ccm Eisessig unter schwacher Eiskühlung mit Ozon behandelt, bis die Schichten verschwunden waren und bis mit Bromlösung und Tetranitromethan keine Reaktion mehr erfolgte. Das Oxydationsprodukt wurde in kleinen Portionen mit insgesamt 50 g Zinkstaub versetzt und erschöpfend mit Wasserdampf destilliert. In den ersten Anteilen des Destillats konnten Formaldehyd mit Dimedon nur spurenweise, Aceton als Dinitro-phenylhydrazon überhaupt nicht nachgewiesen werden. Semicyclische Doppelbindungen waren also in den Patchoulenen nicht vorhanden.

a) Das ausgeätherte Destillat von insgesamt 3 Ozonisierungs-Ansätzen (25 g) wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels durch 3maliges Fraktionieren bei 10 mm in 2 Hauptfraktionen zerlegt:

1. 125—130° $d_4^{20} = 1{,}0143$

$C_{15}H_{22}O$ (218)	Ber.	C 82,6	H 10,1	Äquiv.-Gew.	218
	Gef.	» 82,12	» 9,69	»	»	230*

2. 151—154° $d_4^{20} = 1{,}0503$

$C_{15}H_{22}O_2$ (234)	Ber.	C 76,9	H 9,4	Äquiv.-Gew.	234
	Gef.	» 76,51	» 9,12	»	»	247*
				»	»	251**

*) Oximtitration. **) Zerewitinoff.

Weder das Keton noch das Oxyketon konnten bisher über kristallisierte Derivate charakterisiert und gereinigt werden.

b) Der Wasserdampfrückstand der 3 Ansätze (75 g) wurde in 600 ccm Aceton gelöst und mit insgesamt 200 g feingepulvertem Kaliumpermanganat unter schwacher Kühlung und starkem Rühren innerhalb 10 Stunden versetzt, wobei der Angriff anfangs sehr schnell erfolgte. Nach Absaugen und Auskochen des abgeschiedenen Braunsteins mit Wasser und Abdestillieren des Acetons wurden die neutralen Anteile in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand (18 g) bestand überwiegend aus dem gleichen Oxyketon $C_{15}H_{22}O_4$ wie das Wasserdampfdestillat a2 neben höhersiedenden Anteilen und viel undestillierbarem, harzartigem Oxydationsprodukt. Aus der conc. Salzlösung wurden die Säuren durch Ansäuern in Freiheit gesetzt und erschöpfend ausgeäthert. Sie schieden bereits aus der eingeengten Ätherlösung Kristalle aus, die aus Wasser, in dem sie sich schwer lösten, umkristallisiert wurden und bei 235—236° (Kupferblock) schmolzen. Bei stärkerem Erhitzen sublimierten sie unzersetzt in Nädelchen.

$C_{11}H_{18}O_4$ (214) Ber. C 61,7 H 8,4 Äquiv.-Gew. 107
Gef. » 61,63 » 8,21 » » 110,2

Der Mischschmp. mit Homocamphersäure (IV) aus d-Campher (Schmp. 234°) betrug 234—235°.

c) Die nicht kristallisierenden Säuren von c (40 g) wurden mit 250 ccm Salpetersäure (d 1,4) 15 Stunden unter Rückfluß auf dem Ölbad bis zur völligen Lösung zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich Kristalle ab (18 g). Durch Einengen der Mutterlauge i. V. wurden weitere Kristalle (10 g) gewonnen. Die gesamte Kristallmenge (28 g) wurde mit 250 ccm Wasser erhitzt. Die ungelösten und die aus der erkalteten Lösung zuerst abgeschiedenen Kristalle wurden noch 2mal aus heißer wäßriger Lösung umkristallisiert, schmolzen bei 234° und waren nach Mischschmp. mit den Kristallen von b und der Homocamphersäure (IV) identisch.

Aus der eingeengten wäßrigen Mutterlauge der Homocamphersäure schieden sich Kristallplatten aus, die zuerst aus heißer wässriger, dann aus Chloroformlösung umkristallisiert, bei 186° schmolzen:

$C_{10}H_{18}O_4$ (200) Ber. C 60,0 H 8,0 Äquiv.-Gew. 100
Gef. » 59,83 » 7,91 » » 101,2

Das Gemisch der Dicarbonsäure mit d-Camphersäure (V) (Schmp. 187°) schmolz bei 187—188°. Das Anhydrid (VI), durch Erhitzen der Dicarbonsäure mit Acetylchlorid erhalten, schmolz bei 223° und zeigte im Gemisch mit dem Anhydrid der d-Camphersäure keine Depression.

Oxydation des Patchoulens II mit Permanganat

In die Lösung von 10 g Sesquiterpen (Ameisensäure) in 200 ccm Aceton, das 10 ccm Wasser enthielt, wurden unter schwacher Kühlung 45 g feingepulvertes Kaliumpermanganat eingetragen. Der neutrale Reaktionsanteil ging bei 8 mm überwiegend von 150 bis 160° über (42 g) d_4^{20} 1.0613

$C_{15}H_{22}O_2$ (234) Ber. C 76,9 H 9,4 Äquiv.-Gew. 234
Gef. » 77,21 » 9,65 » » 231*

Aus den sauren Anteilen schied sich Homocamphersäure (IV) aus.

*) Oximtitration.

Chromsäure-oxydation des Patchoulens (II)

Da bei der Behandlung des Patchoulens (Ameisensäure) mit der gleichen Chromtrioxyd-menge (3/2-O) in Eisessig das meiste Sesquiterpen unverändert blieb, wurde die Oxydation mit steigenden CrO_3-Mengen, entsprechend 5,7 und 9 Äquivalenten vorgenommen. Da die Ergebnisse sich lediglich durch die Mengen der einzelnen Oxydationsprodukte unterschieden, wird nur der letzte Versuch eingehend beschrieben.

30 g Patchoulen wurden in 300 ccm Eisessig unter starkem Rühren und schwacher Wasserkühlung innerhalb 2 Stunden mit einer Lösung von 90 g CrO_3 in 100 ccm Wasser, die mit 200 ccm Eisessig verdünnt waren, versetzt und auf dem Wasserbad bis zur Grünfärbung erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs i. V. und Verrühren des Rückstandes mit 375 ccm 40proc. Schwefelsäure wurde das Oxydationsprodukt 5mal mit je 250 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten, durch Sodalösung und Lauge von sauren Anteilen befreiten neutralen Auszüge hinterließen einen zähen, gelben Rückstand, der bei 6 mm fraktioniert wurde:

1. 155—165° (3,3 g) $d_4^{20} = 1{,}0463$; $\alpha_D^{20} = -4°10'$ $n_D^{20} = 1{,}52477$

$C_{15}H_{22}O_2$ (218) Ber. C 76,9 H 9,4
Gef. » 77,67 » 9,26

2. 165—175° (11,0 g)
3. 175—190° (2,0 g).

Aus den stark gelben Fraktionen 2 und 3 schied sich das Diketon (VIII) beim Stehen im Eisschrank in derben gelben Platten aus, die abgesaugt, mit wenig kaltem Petroläther gewaschen wurden und aus der heißen Petrolätherlösung in langen gelben Prismen vom Schmp. 91—91,5° kristallisierten.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232) Ber. C 77,6 H 8,6
Gef. » 77,34 » 8,39

Dioxim. Durch Erhitzen mit überschüssigem Hydroxylamin-chlorhydrat in alkohol. Lauge erhalten. Schmp. nach 2maligem Umkristallisieren aus heißem Methanol 247—248° (Kupferblock).

$C_{15}H_{22}O_2N_2$ (262) Ber. C 68,7 H 8,4 N 10,7
Gef. » 68,97 » 8,59 » 10,98

Das Dioxim löste sich in Lauge. Die Lösung gab mit ammoniakal. Kupfersulfatlösung einen Niederschlag.

Di-phenylsemicarbazon. Schmp. 252—253° (Kupferblock).

Das Diketon färbte sich beim Lösen in alkohol. Lauge zunächst tiefviolett, später weinrot. Der laugelösliche Abdampfrückstand schied beim Ansäuern gelbliche Nädelchen vom Schmp. 132° aus.

$C_{15}H_{22}O_3$ (250) Ber. C 72,0 H 8,8 Äquiv.-Gew. 250
Gef. » 71,78 » 8,74 „ „ 243

Die Soda- und Laugeauszüge des Reaktionsproduktes der Chromsäureoxydation des Patchoulens schieden beim Ansäuern weiße Kristalle (10 g) aus, die aus heißer 90proc. Ameisensäure oder aus einem Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther in derben Prismen vom Schmp. 168° kristallisierten.

$C_{14}H_{22}O_3$ (236) Ber. C 70,6 H 9,2 Äquiv.-Gew. 236
Gef. » 70,54, 70,97 » 8,83, 8,89 „ „ 236*
„ „ 242,2**

Die ungesättigte Keto-monocarbonsäure (IX) reagierte nicht mit Bromlösung.

*) Oximtitration. **) Titration.

Abbau der Ketosäure $C_{14}H_{20}O_3$ (IX) zur Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X)

1 g Ketosäure, in überschüssiger Natronlauge gelöst, schied mit Natriumhypobromit-lösung schnell Bromoform aus. Nach Zusatz von Natriumsulfit fiel beim Ansäuern ein schnell erstarrendes Öl aus, das aus heißem Cyclohexan umkristallisiert bei 131—132° schmolz.

$C_{13}H_{18}O_4$ (238) Ber. C 65,5 H 7,5 Äquiv.-Gew. 119
Gef. » 65,64 » 7,49 „ „ 117,35

Beim Erhitzen spaltete die Säure (X) Wasser ab. Das ölige Anhydrid (XI) erstarrte und schmolz nach Abstreichen auf Ton und Umlösen aus Äther bei 105—106°.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220) Ber. C 70,9 H 7,3
Gef. » 70,43 » 7,40

Die Anhydrisierung der Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X) trat häufig sogar bereits beim Erhitzen mit verd. Mineralsäuren ein.

Abbau der Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X) zur Isocamphersäure

2 g der Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ wurden in überschüssiger Natronlauge mit 5proc. wäßriger Permanganatlösung auf dem Wasserbad 1 Stunde erhitzt. Nach Entfernen des Überschusses des Oxydationsmittels durch Erhitzen mit Alkohol, Filtrieren und Einengen der Lösung schieden sich beim Ansäuern schöne Prismen ab, die nach dem Umkristallisieren aus heißer wäßriger Lösung bei 186—187° schmolzen, im Gemisch mit d-Camphersäure bei 153—160°.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200) Ber. C 70,9 H 7,3 Äquiv.-Gew. 100
Gef. » 70,43 » 7,40 „ „ 98,4

Die Dicarbonsäure wurde durch heißes Acetylchlorid nicht anhydrisiert.

Umsetzung des Patchoulens mit Salpetersäure

5 g Patchoulen wurden auf 250 ccm Salpetersäure (d 1,4) gegossen. Nach kurzer Zeit trat an der Grenzfläche Rotfärbung ein und erfolgte plötzliches Aufsieden und NO_2-Entwicklung. Das feste, harzartige Reaktionsprodukt löste sich teilweise in Lauge. Beim Ansäuern schied sich eine feste gelbe Masse aus, die bei etwa 100° zähflüssig wurde.

$C_{15}H_{20}O_4N_2$ (292) Ber. C 61,6 H 6,8 N 9,2
Gef. » 60,96 » 6,51 » 8,85

Synthese von d-Campher aus Patchoulen-dicarbonsäure

3 g Dicarbonsäure (IV) aus Patchoulen wurden mit Barytwasser neutralisiert. Nach dem Einengen wurde das Bariumsalz mittels Alkohol gefällt, i. V. getrocknet und im kurzen Verbrennungsrohr durch allmähliches Erhitzen zersetzt. Das gelbe halbfeste Sublimat (1,2 g) wurde mit wäßr. Kaliumpermanganat erhitzt und mit Wasserdampf destilliert. Die im Destillat abgeschiedene krümelige, weiße Masse wurde auf Ton abgestrichen. Sie zeigte reinen Camphergeruch und schmolz bei 187°; $[\alpha]_D^{20} = +42°$ (10proc. Lösung in Chloroform). Oxim Schmp. 118°. Weder das Keton noch das Oxim gaben im Gemisch mit natürlichem d-Campher bzw. seinem Oxim eine Depression.

Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VII*)

β-Amanitin, eine dritte Komponente des Knollenblätterpilzgiftes

Von *Theodor Wieland*

(Unter Mitarbeit von *Liselotte Wirth* und *Edgar Fischer*)

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg)

(Mit 6 Figuren im Text)

(Eingegangen am 2. Juli 1949)

Die Bearbeitung der Giftstoffe des grünen Knollenblätterpilzes (Amanita phalloides) hat im Münchener Laboratorium zu 2 krystallisierten Substanzen geführt: 1937 haben F. Lynen und U. Wieland das in Wasser ziemlich schwer lösliche *Phalloidin* isoliert[1]), das mit 50 γ eine Maus in 1—2 Tagen tötet. Ihm kommt nach H. Wieland und B. Witkop[2]) die Konstitution eines aus je 1 Mol l-Cystein und l-Oxytryptophan und je 2 Mol l-Oxyprolin (b) und l-Alanin aufgebauten cyklischen Hexapeptids zu. 1941 gelang H. Wieland und R. Hallermayer[3]) die Krystallisation eines anderen Giftstoffes, der schon mit 5 γ pro Maus tödlich wirkte und dem der Name *Amanitin* erteilt wurde. Versuche, die in München zur Konstitutionsermittlung dieses interessanten Giftstoffes angestellt wurden, haben ergeben, daß es sich auch bei ihm um eine peptidartige Verbindung handelt, die als charakteristisches Bauelement eine Gruppe enthält, die ammoniakalische Silberlösung in der Kälte fast momentan reduziert. Die weitere Bearbeitung scheiterte an der Unmöglichkeit, neues Ausgangsmaterial zu beschaffen, konnte doch nach der ausgiebigen Ernte 1938 in keinem der folgenden Jahre an den bewährten Standorten eine nennenswerte Menge an Pilzen aufgefunden werden. Erst 10 Jahre später erlaubte eine günstige Pilzernte, die Erforschung der Pilzgifte wieder aufzunehmen, was aber in dem durch den Krieg zerstörten Münchner Laboratorium nicht möglich war. Ich bin deshalb der Anregung von H. Wieland, die Arbeit fortzusetzen, gerne gefolgt und möchte hier über einen weiteren Giftstoff des Knollenblätterpilzes berichten, der in krystallisierter Form erhalten werden konnte.

*) VI. Mitteilung s. Anm. 3.

[1]) F. Lynen und U. Wieland, A. 533, 93 (1937).

[2]) H. Wieland und B. Witkop, A. 543, 171 (1940).

[3]) H. Wieland und R. Hallermayer, A. 548, 1 (1941).

Als Ausgangsmaterial standen uns 2mal 70 kg grüne Knollenblätterpilze zur Verfügung, die sofort nach dem Ernten in die gleiche Menge Methanol eingelegt worden waren[4]). Bei der Aufarbeitung der abgepreßten Extrakte hielten wir uns bis zur Stufe der Ausfällung des Rohgiftgemisches („Primärmaterial" I) mit Ammonsulfat an die ausgearbeitete Vorschrift. Im ganzen wurden hier 50 g Fällung erhalten. Wie wir gefunden haben, läßt sich durch wiederholtes Ausschütteln mit kleinen Anteilen Phenolum liquefactum den Mutterlaugen von der Ammonsulfat-Fällung nochmals eine etwa 30% der ersten Fällung betragende Menge an Gift entziehen. Die phenolische Lösung gibt ihren Inhalt beim Versetzen mit der 10fachen Äthermenge wieder an kleine Portionen Wasser ab, aus dem das Gift durch Sättigen mit Ammonsulfat als Primärmaterial II gefällt wurde.

Die mit Ammonsulfat fällbaren Extraktanteile stellen nach Entfernung des anorganischen Salzes durch Extraktion mit Methanol und Eindampfen i. V. ein braunes Pulver dar, das ammoniakalische Silberlösung in der Kälte reduziert und mit dem Folinschen Phenolreagens sowie mit diazotierter Sulfanilsäure starke Farbreaktionen liefert. Einen raschen Überblick über seine Zusammensetzung erhofften wir uns von der papierchromatographischen Untersuchung, da die beiden bekannten Giftstoffe durch die genannten Farbreaktionen auf dem Filtrierpapier gut nachweisbar sind. Leider haben sich aber mit keinem von zahlreichen untersuchten Lösungsmitteln befriedigende Trennungen bewerkstelligen lassen. Erfolgreicher war die Anwendung der vor kurzem von uns beschriebenen Ionophorese auf Filtrierpapier[5]). Unterwarf man einen Tropfen der wäßrigen Lösung einer 5—10 stündigen Papier-ionophorese bei 100 V., so zeigte sich beim anschließenden Bepinseln des getrockneten Streifens mit ammoniakalischer Silberlösung, daß zumindest 2 reduzierende Substanzen in etwa gleicher Menge vorhanden waren. Die eine von ihnen bewegte sich bei pH 6, durch Kataphorese getrieben, langsam zur Kathode und erwies sich als neutral-reagierend, während die andere deutlich anodisch wanderte und daher saure Eigenschaften hat. In Fig. 1, die eine Photographie des mit ammoniakalischer Silbernitratlösung sichtbar gemachten Pherogramms wiedergibt, sieht man über dem

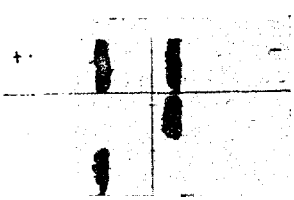


Fig. 1. Iono-pherogramm von Primärmaterial (oben) und den Gegenstrom-Ausschüttelungsfraktionen (unten) P_3 (obere Hälfte) und W_1 (untere Hälfte). ($^1/_2$ nat. Größe).

[4]) Frau Forstmeister V. Stoll, Eppingen, und Herrn Dr. P. Weyland der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, habe ich für ihre weitgehende Unterstützung bei der Pilzbeschaffung sehr zu danken. Ebenso Herrn Dr. W. Konz von derselben Firma, der einen Teil der Aufarbeitung für mich durchgeführt hat.

[5]) Th. Wieland und E. Fischer, Naturwiss. 35, 29 (1948).

horizontalen Bleistiftstrich die 2 Komponenten. Zur Prüfung ihrer toxischen Eigenschaften wurde die Ionophorese auf einem breiteren Streifen wiederholt, auf den das Gemisch als Tropfenreihe quer zur Stromrichtung in der Mitte aufgebracht war und nach 10stündigem Stromdurchgang durch Bepinseln des Randes mit dem Silberreagens die Lage der getrennten Substanzstreifen festgestellt. Dann wurden beide herausgeschnitten und durch kapillaren Wasserabstieg mit je 0,5—1 ccm Wasser eluiert. Beide Eluate (etwa 10 γ Substanz) erwiesen sich an der Maus als tödlich[6]). Es erhob sich somit die Frage, welche der beiden Substanzen mit dem in München krystallisierten Amanitin identisch sei. Die vergleichend ausgeführte Papier-ionophorese mit einem nicht ganz reinen Präparat des Münchner Amanitins ergab, daß dieses zu etwa 80% aus der neutralen und zu 20% aus der sauren toxischen Komponente bestand. Wir bezeichnen nunmehr das neutrale, silberreduzierende Gift mit α-Amanitin, das saure, ebenfalls reduzierende mit β-Amanitin.

Die Krystallisation der beiden reinen Komponenten ist uns nach Anreicherung und Trennung durch verschiedene Gegenstrom-Extraktionen gelungen. Dabei wurde auch, und zwar in größter Menge das nichtreduzierende Phalloidin erhalten. Zur Verfolgung des Fraktionierungserfolges bedienten wir uns einiger auf Papier ausführbaren Nachweisreaktionen:

1. Folin-Dénis-Reaktion. Wird von α- und β-Amanitin sowie von Phalloidin gegeben. Blaufärbung, besonders beim Räuchern mit Ammoniakgas.
2. Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung. Wird von α- und β-Amanitin bewirkt.
3. Blau-violett-Färbung mit Zimtaldehyd in einer Atmosphäre von HCl-Gas. Wird von beiden Amanitinen gegeben.
4. „Fichtenspan-reaktion" auf stark holzschliffhaltigem (Zeitungs-) Papier. Diese von W. Dilger aufgefundene, sehr empfindliche Reaktion, die auf sehr viele Indolkörper anwendbar ist[7]), besteht darin, daß man einen Tropfen der zu untersuchenden Lösung auf unbedrucktem Zeitungspapier eintrocknen läßt und anschließend mit einem Tropfen conc. wäßriger Salzsäure befeuchtet. Die beiden Amanitine ergeben dabei fast tintenblau gefärbte Flecken, während die Reaktion bei Phalloidin negativ und bei α-Oxy-tryptophan orangerot ist.

Isolierung von β-Amanitin

Einer der wenigen zur Trennung brauchbaren Unterschiede zwischen beiden Amanitinen, die zuerst angestrebt wurde, besteht in dem verschiedenen Verhalten bei der Verteilung zwischen bicarbonat-alkali-

[6]) Die Ausführung aller Toxizitätsbestimmungen verdanke ich Frau Dr. Irmgard Wieland.

[7]) Dipl.-Arbeit W. Dilger, Mainz 1949.

schem Wasser und bestimmten organischen, wasserhaltigen Lösungsmitteln, wie Butanol, Phenol u. ä. α-Amanitin bevorzugt deutlich die organische Phase, während β-Amanitin in Form seines Salzes hydrophiler ist. Die präparative Scheidung gelang, als man die bicarbonatalkalische wäßrige Lösung des Gemischs einer systematischen Gegenstromverteilung mit Phenol-Chloroform (1 : 4) in mehreren Scheidetrichtern unterwarf. Dabei reicherten sich α-Amanitin und Phalloidin in den organischen, β-Amanitin in den wäßrigen Phasen an. In Fig. 1 sieht man unter dem horizontalen Bleistiftstrich, mit ammoniakalischer Silberlösung sichtbar gemacht, das Pherogramm der dritten Phenol-Chloroform-Fraktion (oben) und der ersten Bicarbonat-Fraktion (unten).

Zur Isolierung des β-Amanitins aus den wäßrigen Phasen wurden diese vereinigt und mit Eisessig neutralisiert. Dann wurde i. V. zur Trockne verdampft und aus methanolischer Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Gift befand sich in einer scharf eingegrenzten Fraktion des Durchlaufs, die nach Neutralisieren mit wenig Essigsäure i. V. verdampft und in Wasser aufgelöst wurde. Zur Entfernung des Natriumacetats wurde die Lösung im 3-Zellen-Apparat mit Cellophanmembrane einer mehrstündigen Elektrodialyse unterworfen. Dabei gingen aus der Mittelzelle vom Gift neben der gesamten Essigsäure nur etwa 5% in den Anodenraum. Der Inhalt der Mittelzelle, der nun kongosauer reagierte, wurde erschöpfend mit Butanol extrahiert und nach dem Abdampfen dieses Lösungsmittels der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen, aus dem sich beim Stehen im Eisschrank im Verlauf mehrerer Tage das β-Amanitin in nadelförmigen Krystallen ausschied (Fig. 2).

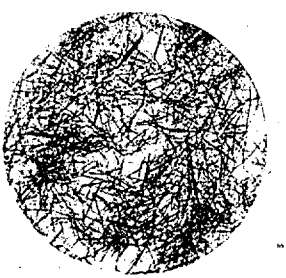


Fig. 2. β-Amanitin aus Methanol. (75×).

Eigenschaften von β-Amanitin

β-Amanitin tötet mit 8—10 γ eine 25 g schwere Maus in 3 Tagen. Das Gift ist eine starke Säure vom ungefähren Äquivalentgewicht 250, deren 5 proc. wäßrige Lösung ein p_H von 2,5—3 hat. Es löst sich leicht in Methanol, Äthanol, wasserhaltigem Butanol, Phenolum liquefactum und Wasser. Aus der conc. alkoholischen Lösung fällt mit alkoholischem Kali ein weißes, pulvriges Kaliumsalz aus. In den Farbreaktionen gleicht es in jeder Beziehung dem noch giftigeren α-Amanitin. Mit conc. Schwefelsäure, die eine Spur Ferrichlorid enthält, gibt es eine olivgrüne Farbe, die nach einiger Zeit in goldgelb übergeht. Die Hopkins-Cole-Reaktion ist brillantblau. Außerdem werden die auf S. 154 angeführten Reaktionen gegeben. Das Ultraviolett-Spektrum, das Frau Dr. I. Hausser im Ver-

gleich mit dem des α-Amanitins und Phalloidins aufgenommen hat (Fig. 3), gleicht ebenfalls dem des α-Amanitins, woraus man den Schluß einer konstitutionellen Gleichartigkeit der Chromophore ziehen darf.

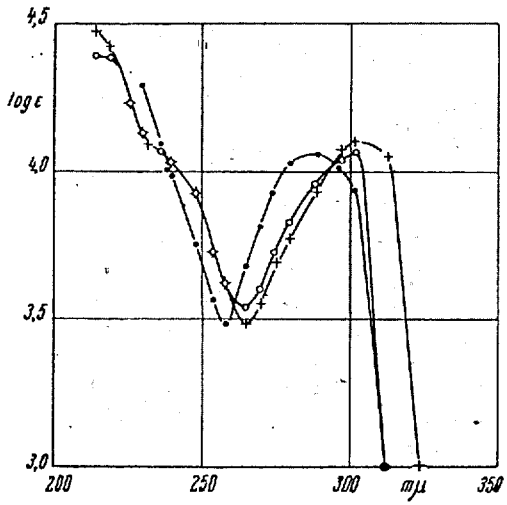


Fig. 3. Absorptionsspektren in Wasser.
— • — • — Phalloidin, — + — + — α-Amanitin, — o — o — β-Amanitin

β-Amanitin schmilzt unter Zersetzung und Braunfärbung erst über 300°. Leider stand uns bisher von der Substanz nur eine kleine Menge zur Verfügung, so daß wir auf weitere Charakterisierungsreaktionen verzichten mußten.

Isolierung von reinem α-Amanitin

Die ersten beiden organischen Phasen der Gegenstromextraktion der Bicarbonat-Lösung des Primärmaterials zeigten nur recht schwache Silber-Reduktion neben sehr starker Folin-Reaktion. Sie enthalten im wesentlichen Phalloidin und wurden deshalb getrennt von den weiteren organischen Fraktionen aufgearbeitet, die das α-Amanitin enthielten. Dessen weitere Reinigung bestand in einer Verteilungs-Chromatographie aus wassergesättigter Butanollösung an Aluminiumoxyd, das mit einem Drittel seines Gewichtes an Wasser vollgesaugt war. Durch diese Operation werden die von H. Wieland und Hallermayer als Bleisalze entfernten, die Krystallisation verhindernden Ballaststoffe abgetrennt, die an der Säule haften bleiben, während der Giftstoff bald im Durchlauf auftritt. Nach Entfernung des Lösungsmittels ließ sich der farblose Rückstand aus Methanol leicht zur Krystallisation bringen (Fig. 4).

Das Gift wirkt schon in einer Dosis von 2,5 γ pro Maus in 5 Tagen tödlich. Es ist ein neutral-reagierender Körper. Die Feststellung der Münchner Autoren, wonach seine wäßrige Lösung sauer reagiert, ist auf einen geringen Gehalt des dort untersuchten Präparats an dem sauren β-Amanitin zurückzuführen, ebenso der Befund der geringeren Giftigkeit von 5 γ pro Maus. In allen untersuchten Farbreaktionen stimmt es mit β-Amanitin überein, auch die UV-Spektren zeigen große Ähnlichkeit (Fig. 3).

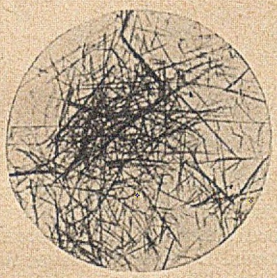


Fig. 4. α-Amanitin aus Methanol. (75 ×).

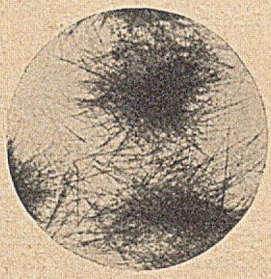


Fig. 5. Phalloidin aus Methanol. (75 ×).

Isolierung von Phalloidin

Als lipophilste Giftkomponente findet sich das Phalloidin in den ersten Fraktionen der Gegenstrom-Extraktion mit Phenol-Chloroform angereichert. Zu seiner Reindarstellung aus diesen führten wir ebenfalls eine Verteilungs-Chromatographie an Aluminiumoxyd—Wasser in wassergesättigtem Butanol durch. Es erscheint als erste gegenüber Folin-reagens positive Komponente im Filtrat und wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ebenfalls aus Methanol in nadelförmigen Krystallen, die denen der Amanitine sehr ähnlich sind, erhalten (Fig. 5). Es kann sowohl aus diesem Lösungsmittel als auch aus Wasser umkrystallisiert werden. Wasser bietet den Vorteil, daß aus ihm begleitendes α-Amanitin nicht mitkrystallisiert, während aus Methanol Gemische in jedem Verhältnis in einheitlich erscheinenden Nadeln erhalten werden. So kann es auch umgekehrt vorkommen, daß bei der Krystallisation von α-Amanitin Phalloidin mit auskrystallisiert, wobei Nadeln erhalten werden, die auch beim öfteren Umkrystallisieren aus Methanol immer noch Phalloidin enthalten.

Als sehr empfindliche Farbreaktion zur Prüfung auf Reinheit des Phalloidins hat sich diejenige mit Fe^{III}-haltiger Schwefelsäure bewährt. Versetzt man einen Tropfen der conc. Phalloidin-Lösung mit der 20-fachen Menge des Reagenzes, so tritt nach wenigen Minuten immer deutlicher werdend eine reine kornblumenblaue Farbe auf, die sich wochen-

lang hält. Durch kleine beigefügte Mengen von α- oder β-Amanitin nimmt die Farbe einen mehr oder weniger kräftigen grünen Ton an, während, wie oben beschrieben, die reinen Amanitine goldgelbe Färbung verursachen. Man hat in dieser Reaktion auch ein Mittel, um eine etwaige Verunreinigung eines Amanitin-Präparats mit Phalloidin festzustellen. Die Reaktion, vergleichend mit einer Probe von Phalloidin aus München angestellt, bestätigte die Identität der Giftstoffe. Die Toxizität des reinen Phalloidins wurde, in Übereinstimmung mit den Münchner Befunden, zu 40—50 γ pro Maus gefunden, welche in 2—3 Tagen zum Tod des Versuchstieres führen.

Experimenteller Teil

Gewinnung von Primärmaterial

Die Preßsäfte, gewonnen aus den in dieselbe Gewichtsmenge Methanol frisch eingelegten Pilzen, wurden nach dem Konzentrieren i. V. nach den Angaben der Literatur ([1–3]) mit Bleiessig behandelt und anschließend mit Ammonsulfat gefällt. Aus 70 kg Pilzen erhielten wir 25 g Primärmaterial I. Die Mutterlauge der Fällung (10 Liter) wurde 4mal mit je 500 ccm verflüssigtem Phenol ausgeschüttelt, wonach sie farblos war. Die vereinigten Phenolphasen versetzten wir dann in einem Scheidetrichter mit 10 l Äther und schüttelten 5mal mit je 200 ccm Wasser aus. Die tiefbraune, wäßrige Lösung ergibt nach Sättigung mit Ammonsulfat neuerlich einen Niederschlag, der wie der erste abgesaugt, mit wenig Ammonsulfatlösung gewaschen, getrocknet und mit Methanol extrahiert wurde. Nach dem Abdampfen des Methanols erhielten wir 11 g eines braunen Rückstands (Primärmaterial II).

Die Mutterlauge der zweiten Ammonsulfat-fällung gibt sehr intensive Ninhydrinreaktion. Sie enthält eine Reihe von freien Aminosäuren (Papierchromatographie), deren Untersuchung begonnen wurde.

Gegenstrom-Ausschüttelung des Primärmaterials

28 g Primärmaterial (I und II) wurden in 150 ccm gesättigter wäßriger Bicarbonat-Lösung, die mit Phenol und Chloroform gesättigt war, gelöst, wenig Ungelöstes (schmieriges Pulver) wurde abzentrifugiert und einmal mit 20 ccm der Bicarbonatlösung nachgewaschen. Die tiefbraune Lösung wurde nun in einem Scheidetrichter mit 170 ccm einer mit Bicarbonat-Wasser gesättigten Mischung von 1 Vol. Phenol + 4 Vol. Chloroform kräftig durchgeschüttelt. Die untere, organische Phase (P_1) wurde hierauf in einen neuen Scheidetrichter abgelassen und darin mit 170 ccm frischer Phenol-Chloroform-gesättigter Bicarbonat-lösung (W_2) geschüttelt. Die wäßrige Phase der ersten Ausschüttelung (W_1) schüttelten wir mit 170 ccm an frischem, organischem Gemisch (P_2) durch. Dann wurde die organische Phase der ersten Ausschüttelung (P_1) in einem dritten Scheidetrichter ein drittes Mal mit neuer Bicarbonat-lösung (W_3), die zweite organische Phase (P_2) mit der Bicarbonat-lösung der zweiten Ausschüttelung (W_2) und die bereits 2mal extrahierte Bicarbonatlösung (W_1) mit neuem Phenol-Chloroform (P_3) ausgeschüttelt. In dieser systematischen Weise, deren Schema im Diagramm (Fig. 6) dargestellt ist, verfuhren wir 6mal, worauf durch Entfernen der jeweils am häufigsten durchgeschüttelten Phasen der Extrationsvorgang zu Ende gebracht wurde. Die organischen Phasen wurden mit der 10fachen Äthermenge versetzt und im ganzen mit jeweils 100 ccm Wasser in 6 Portionen extrahiert. Die wäßrigen Phasen wurden mit Essigsäure neutralisiert,

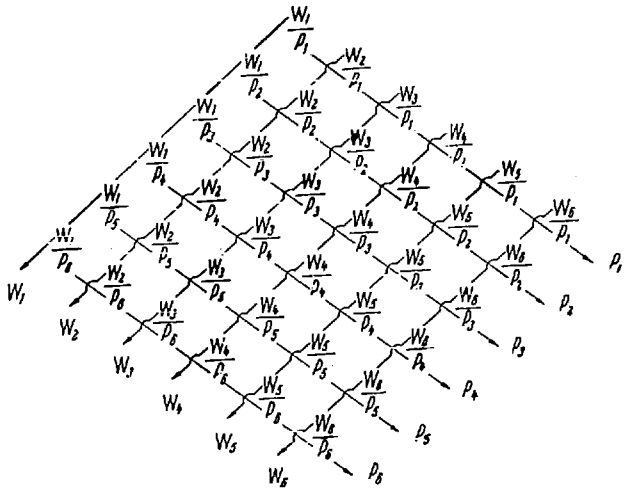


Fig. 6.

3mal mit je 50 ccm Phenol durchgeschüttelt und dessen Inhalt nach Versetzen mit viel Äther ebenfalls mit einigen Wasserportionen herausgeholt. SämtlicheFraktionen wurden i. V. zur Trockne gebracht, ihr Gewicht war:

P_1	4,0 g	W_1	7,0 g
P_2	2,0 g	W_2	3,0 g
P_3	1,7 g	W_3	1,5 g
P_4	1,0 g	W_4	1,0 g
P_5	0,8 g	W_5	1,0 g
P_6	0,5 g	W_6	0,8 g

Die Papier-ionophorese zeigte, daß P_1—P_5 an Silber-reduzierender Substanz nur α-Amanitin, W_1—W_4 nur β-Amanitin enthielt. W_5 und W_6 enthielten nur Spuren reduzierender Substanz, P_1 und P_2, ihrem Reduktionsvermögen pro Gewichtseinheit nach geschätzt, nur $^1/_4$—$^1/_6$ des α-Amanitins von P_3—P_5.

Isolierung von β-Amanitin

Die vereinigten Extrakte W_1—W_4 wurden in 150 ccm Methanol aufgelöst und durch eine Säule von 500 g Aluminium-oxyd (nach Brockmann) filtriert. Nach einem leeren Volumen von 700 ccm fing im Filtrat die Folinsche Phenol-reaktion an stark positiv zu werden, um nach weiteren 400 ccm merklich abzunehmen. Die stark positiven 400 ccm des Filtrats, die etwas alkalisch reagierten, wurden nach Neutralisieren mit Eisessig i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen und die Lösung im Elektrodialyse-Apparat nach W. Pauli 7 Stunden bei einer Gleichspannung von 220 V und 200 mA Stromstärke unter öfterem Wechsel der Elektrodenflüssigkeiten gegen Wasser dialysiert. Dann wurde der saure Inhalt der Mittelzelle i. V. eingeengt. Bei einem Vol. von 10 ccm schieden sich braune Schmieren aus, von denen abgetrennt wurde. Es wurde nun 5mal mit je 10 ccm Butanol ausgeschüttelt und die Butanol-lösung i. V. zur Trockne verdampft. Der fast farblose Rückstand löste sich leicht in wenig Methanol, aus dem nach mehreren Tagen nadelförmige Krystalle des Giftstoffs ausfielen, deren Menge sich

in weiteren 8 Tagen beträchtlich vermehrte. Sie wurden abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert. 250 mg weiße Nadeln vom Zersp. über 300°. Leichtlöslich in Methanol, Äthanol und Wasser mit saurer Reaktion. 5 mg in Wasser verbrauchen 2,5 ccm 0,01 n-NaOH (Indikator: Phenolphtalein). Daraus berechnet sich ein Äquivalentgewicht von 250. Zeitungspapierreaktion, Folin-reaktion und Hopkins-Cole-reaktion: stark blau. Reaktion mit H_2SO_4-$Fe^{\cdots}$: oliv-gelb. Ag-Reduktion: stark positiv. Wanderung im elektrischen Feld: anodisch. Tödliche Dosis pro Maus: 8—10 γ in 3 Tagen. Zur Mikrophotographie (Fig. 2) wurde aus Methanol umkrystallisiert.

Isolierung von reinem α-Amanitin

Die Trockenrückstände von P_3—P_6, die starke $Ag^{\cdot}$-Reduktionswirkung zeigten, wurden in 2 ccm Methanol + 8 ccm mit Wasser gesättigtem n-Butanol gelöst und auf eine Säule von 150 g Aluminium-oxyd (Brockmann), das vorher mit 45 ccm mit Butanol gesättigtem Wasser verrührt und dann in wassergesättigtem Butanol aufgeschlämmt in ein Rohr gefüllt war, aufgegeben. Man wusch nun mit wassergesättigtem Butanol, wobei nach einem Filtrat-Volumen von 60 ccm die Folin-Reaktion stark positiv wurde. Nach dem Auslauf von weiteren 50 ccm, die etwas Phalloidin enthielten, wurde die Vorlage gewechselt und bis zum Erscheinen eines rot gefärbten Eluats weiter chromatographiert. Das so gewonnene Filtrat wurde i. V. zur Trockne gebracht und der fast farblose Rückstand in wenig Methanol heiß gelöst. Aus der Lösung krystallisierte nach dem Abkühlen bald reines α-Amanitin aus, das am nächsten Tag abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert wurde. Wir erhielten 700 mg α-Amanitin vom Schmp. 254—255° u. Zers. α_D einer Lösung von 5,238 mg in 2,0 ccm Methanol im 1 dm-Rohr: + 0,50°. $[\alpha]_D^{20} = + 191°$. Farbreaktionen wie β-Amanitin. Wanderung im elektrischen Feld: wenig kathodisch durch Kataphorese. Tödliche Dosis pro Maus: 2,5 γ in 5 Tagen.

Isolierung von Phalloidin

P_1 und P_2 enthalten nur wenig reduzierende Substanz, geben aber sehr starke Folin-Reaktion. Das dafür verantwortliche Phalloidin erhielten wir in krystallisierter Form durch Anwendung derselben Verteilungs-Chromatographie, wie sie für α-Amanitin beschrieben ist. Dazu wurden die 6 g Trockenrückstand von P_1 und P_2 in 15 ccm Methanol-Butanol gelöst, an 200 g Aluminiumoxyd in Wasser-gesättigtem n-Butanol wie oben chromatographiert. Die stark Folin-positive erste Filtratfraktion (100 ccm), die nach 50 ccm Leervol. erschien, wurde i. V. verdampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und vom Unlöslichen abfiltriert. Aus dem Filtrat krystallisierte nach kurzer Zeit das Phalloidin (1,5 g) in langen Nadeln vom Schmp. 255—258° (Zers.) aus. Es kann aus Methanol umkrystallisiert werden. Die so erhaltene Substanz ist in Wasser spielend löslich, nach kurzer Zeit jedoch scheidet sie sich daraus in Nadeln vom selben Schmp. ab. Eine Lösung von 10,06 mg in 2,0 ccm Methanol zeigte im 1 dm-Rohr: $\alpha_D = 0{,}28°$, $[\alpha]_D^{20} = + 55{,}7°$.

Zeitungspapier-Reaktion: negativ. Reaktion mit H_2SO_4-$Fe^{\cdots}$: nach einigen Minuten kornblumenblau. $Ag^{\cdot}$-Reduktion: negativ. Wanderung im elektrischen Feld: wie α-Amanitin. Tödliche Dosis pro Maus: 40 γ in 3 Tagen.

Frau Dr. I. Hausser danken wir sehr für die Aufnahmen der Ultraviolettspektren.

(Abgeschlossen am 22. August 1949)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

Im Laufe des Herbstes erscheint wieder:

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE
DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern des Vereinigten Wirtschaftsgebietes Frankfurt / M.

283. Band des Archivs der Pharmazie, zugleich 55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1949

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

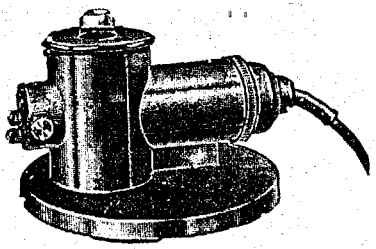
Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,
Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

Der Inhalt der Zeitschrift wird wie früher nicht nur der engeren Pharmazie, sondern auch ihren Grenzgebieten und Hilfswissenschaften gewidmet sein. Es sollen Originalarbeiten namhafter Fachgelehrter des In- und Auslandes aufgenommen werden, außerdem aber auch zusammenfassende Berichte über neuere Forschungsergebnisse, so daß der Leser über die aktuellen Probleme auf dem laufenden gehalten wird.

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis etwa 20.— DM zuzüglich Porto. Einzelheft etwa 5,50 DM

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate

Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

Im September erscheint:

RICHARD WILLSTÄTTER

AUS MEINEM LEBEN

Von Arbeit, Muße und Freunden

Herausgegeben und mit einem Nachwort versehen von

Arthur Stoll

1949 · 162 Seiten · Mit einem farbigen Titelbild und 49 Bildern

Ganzleinen DM 28,-

Aus einer Besprechung: „. . . . das bedeutendste Buch biographischen und allgemeinen Inhalts, das seit Jahrzehnten von einem Chemiker geschrieben worden ist. Es ist auch ein hoher menschlicher und künstlerischer Genuß — nicht etwa nur ein chemischer — sich in dieses Werk zu vertiefen, den sich kein Forscher, wo er auch stehe, entgehen lassen sollte. . . " (Prof. Dr. R. Pummerer in Angew. Chem. 61. Jahrg. Nr. 9)

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 564 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1949 · Band 564 · Heft 3 · Seiten 161 — 242

Inhalt

Rudolf Grewe, Albert Mondon und Elisabeth Nolte, Die Totalsynthese des Tetrahydro-desoxycodeins 161

Heinrich Wieland und Walter Müller, Über einige farbige Kohlenwasserstoffe aus Steinkohlenteerpech. (Mit 1 Figur im Text) 199

P. Pfeiffer, K. Grimm und H. Schmidt, Zur Kenntnis der Chromene und Chromane. (Mit 1 Figur im Text) 208

Hans Behringer, Zur Kenntnis der Thiosäuren. I. Mitteilung: Über die Anlagerung von Thiosäuren an Acetylen-Abkömmlinge und Diolefine . . . 219

Helmut Holzer, Acylphosphate in lebender Hefe 234

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 15,— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 5,50.

Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 30 September 1949.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

564. Band

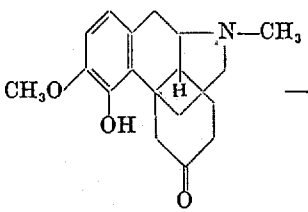
Die Totalsynthese des Tetrahydro-desoxycodeins

Von *Rudolf Grewe, Albert Mondon* und *Elisabeth Nolte*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel)

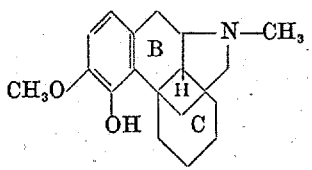
(Eingegangen am 15. Juli 1949)

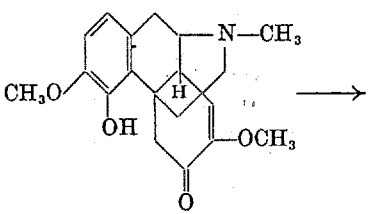
Ein wichtiges Abbauprodukt der Morphin-Reihe ist das Tetrahydro-desoxycodein. Dieses entsteht aus Dihydrothebainon sowie aus Sinomenin durch Clemmensen-Reduktion[1]). Die nach beiden Methoden



Dihydrothebainon

→ l-Tetrahydro-desoxycodein





Sinomenin

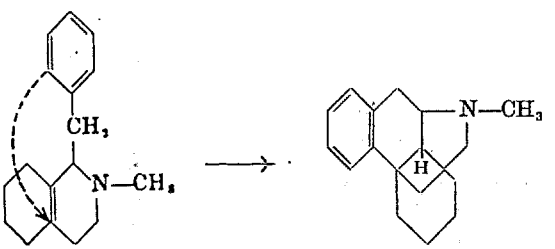
→ d-Tetrahydro-desoxycodein

erhaltenen Produkte unterscheiden sich nur durch das Vorzeichen der optischen Drehung und geben infolgedessen, miteinander gemischt, ein

[1]) H. Kondo und E. Ochiai, A. 470, 227 (1929).

charakteristisches Racemat. Nach C. Schöpf[2]) ist es aus Analogiegründen wahrscheinlich, daß die beiden Ringe B und C *cis*-Konfiguration haben. Es liegt also hier der günstige und sehr seltene Fall vor, daß uns die Natur aus zwei ganz verschiedenen Pflanzenfamilien die optischen Antipoden liefert, welche zum Vergleich mit einem inaktiven synthetischen Material notwendig sind. Aus diesem Grunde haben wir uns die Synthese des d,l-Tetrahydro-desoxycodeins zum Ziel genommen. Da das Racemat nach unseren Versuchen auch wieder in die optischen Antipoden spaltbar ist, wäre mit dieser Synthese der direkte Anschluß an die Morphin- bzw. Sinomenin-Reihe vollzogen.

In einer früheren Arbeit[3]) haben wir eine einfache Möglichkeit zur Synthese des Morphin-Ringsystems beschrieben. Ausgehend vom 1-Benzyl-N-methyl-oktahydro-isochinolin (I) erhält man durch Ringschluß in glatter Reaktion das N-Methylmorphinan (II). Eine Zuordnung des Reaktionsproduktes zur *cis*- oder *trans*-Reihe ist bisher nicht möglich gewesen. Man kann jedoch aus der Formel ablesen, daß der



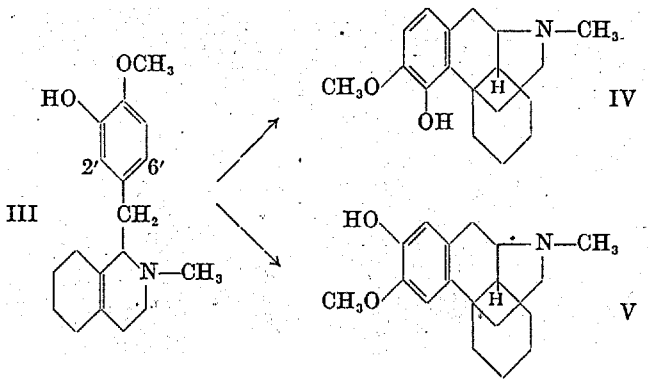
I II

Ringschluß nur dann die natürliche *cis*-Konfiguration hervorbringen kann, wenn sich Benzyl-Rest und Wasserstoffatom in *trans*-Stellung an die ditertiäre Doppelbindung addieren. Verschiedene Beobachtungen an Olefinen sprechen in der Tat für die gewünschte *trans*-Addition, und man darf deshalb vermuten, daß der Morphinan-Ringschluß zur richtigen sterischen Anordnung führt. Indessen kann diese Frage wegen der immer noch bestehenden Unsicherheit bezüglich der Morphin-Konfiguration nur durch Synthese vergleichbarer Substanzen entschieden werden.

Dieses Ziel erscheint erreichbar, wenn man das obige Ringschlußprinzip auf die im aromatischen Ring substituierte „Vorstufe" III überträgt. Bei der Cyclisierung kann die *ortho*-Stellung 2′ oder die *para*-Stellung 6′ zur phenolischen Hydroxylgruppe reagieren, wodurch die Möglichkeit zur Entstehung zweier strukturisomerer Morphinanderivate (IV und V) gegeben ist. Von diesen müßte die erstere, durch *ortho*-

[2]) C. Schöpf und Th. Pfeiffer, A. 483, 157 (1930).
[3]) R. Grewe und A. Mondon, B. 81, 279 (1948).

Ringschluß entstehende Verbindung mit d,l-Tetrahydro-desoxycodein identisch sein, falls die sterische Konfiguration der hydrierten Ringe

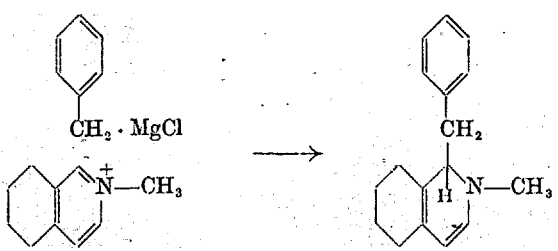


die richtige ist. Die bekannte, viel größere Reaktionsfähigkeit der *para*-Stellung bei ähnlichen Kondensationsreaktionen läßt jedoch den verlangten Ringschluß zu IV äußerst fraglich erscheinen.

Trotz dieser Bedenken haben wir die Synthese der Vorstufe III in Angriff genommen. Es hat uns dabei der Gedanke geleitet, daß möglicherweise auch das Morphin in der Pflanze durch Morphinan-Ringschluß entsteht. In diesem Falle wäre die fragliche *ortho-trans*-Addition bereits in der Pflanze verwirklicht, und man kann die Hoffnung haben, daß ein entsprechender Modellversuch im gleichen Sinne verläuft. Das Experiment hat unsere Annahme bestätigt.

I. Ein neuer Weg zur Gewinnung der Vorstufen

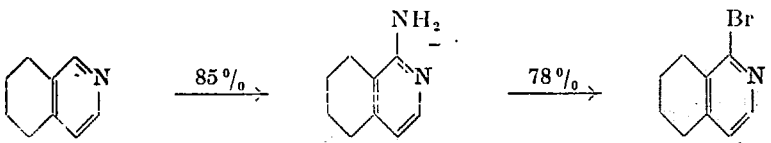
Das in unserer früheren Arbeit[3]) geschilderte Verfahren zur Darstellung der Oktahydro-isochinolinbase I geht aus vom *Bz*-Tetrahydro-isochinolin-jodmethylat VI, welches mit Benzylmagnesiumchlorid umgesetzt die ungesättigte Base VII liefert. Letztere wird katalytisch zu I reduziert.



VI VII

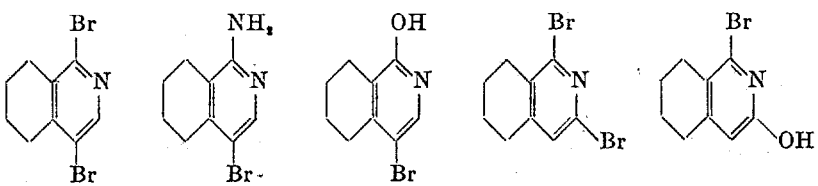
Dieses Verfahren kann nicht auf die Synthese einer Vorstufe vom Typ III übertragen werden, weil es die dazu notwendigen Grignard-Verbindungen nicht gibt. Es reagiert zwar Veratrylchlorid heftig mit Magnesium, doch da sich bei der Reaktion sofort 2 Moleküle des Halogenids miteinander vereinigen, kann man das gesuchte Veratryl-magnesiumchlorid nicht fassen[4]). Aus diesem Grunde muß ein anderes Verfahren ausgearbeitet werden, welches die Verwendung derartiger Grignard-Verbindungen umgeht.

Ausgehend vom *Bz*-Tetrahydro-isochinolin (VIII) erhält man durch Erhitzen mit Natriumamid das kristallisierte 1-Amino-*bz*-tetrahydro-isochinolin (IX). Anschließend läßt sich die Aminogruppe durch Brom ersetzen, wenn man die für ähnliche Fälle angegebene Methode von L. C. Craig[5]) entsprechend modifiziert. Im Versuchsteil sind die Reaktionsbedingungen angegeben, die man genau einhalten muß, um hohe Ausbeuten an X zu erhalten.



VIII IX X

Geringe Abweichungen von der Versuchsvorschrift verursachen das Auftreten zahlreicher Nebenprodukte, die ein zweites Bromatom in para-Stellung enthalten. Aus einem derartigen Gemisch werden isoliert und charakterisiert die Stoffe XI, XII und XIII. Für Vergleichszwecke dienen die beiden *meta*-disubstituierten Produkte XIV und XV, die wir auf einem anderen Wege, wie im Versuchsteil beschrieben, erhalten haben.



XI XII XIII XIV XV

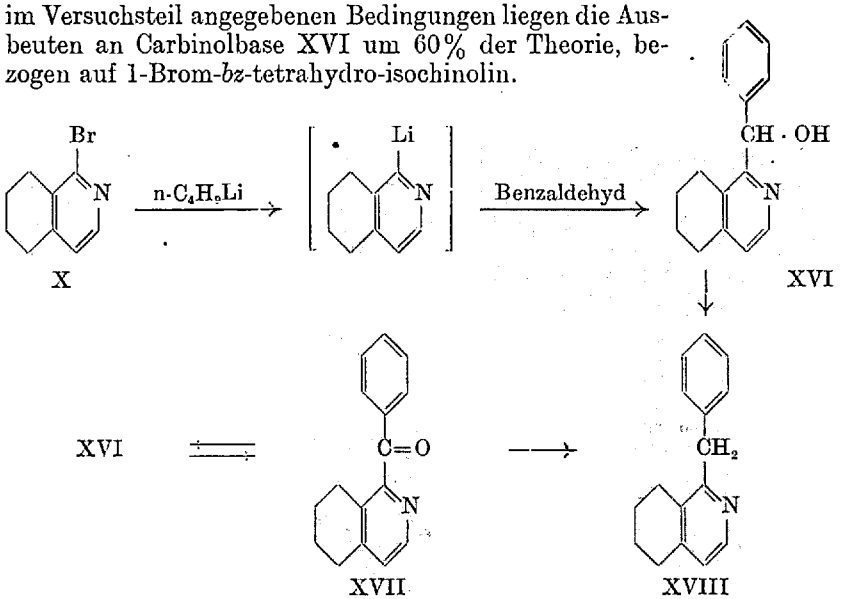
Das 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolin (X) ist eine sehr schwache Base. In Äther gelöst reagiert es bei —35° augenblicklich mit einer Lösung von n-Butyl-lithium, wobei das Brom durch Lithium ersetzt wird. Die

[4]) H. Decker und R. Pschorr, B. 37, 3396 (1904); J. F. Kefford, Soc. 1940, 1209; C. A. Fetscher und M. T. Bogert, J. organ. Chem. 4, 71 (1939).

[5]) Am. Soc. 56, 231 (1934).

metallorganische Verbindung reagiert mit Aldehyden in der gewünschten Weise: Mit Benzaldehyd bildet sich praktisch momentan das Carbinol XVI. Diese Reaktionsfolge ist von charakteristischen Farbumschlägen begleitet, so daß man den Vorgang gut verfolgen kann.

Tiefe Temperaturen begünstigen die Halogen-Metall-Austauschreaktion und unterdrücken gleichzeitig das Bestreben des Butyllithiums, sich an die Anilbindung anzulagern. In geringem Umfange findet auch ein Ersatz des Broms durch Wasserstoff statt. Unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen liegen die Ausbeuten an Carbinolbase XVI um 60% der Theorie, bezogen auf 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolin.

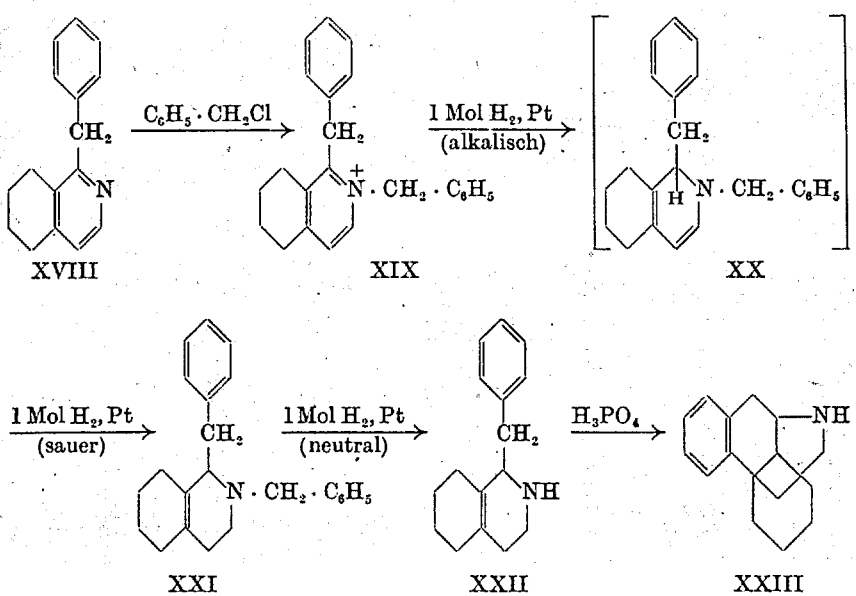


Die Carbinolbase XVI kristallisiert in schönen farblosen Prismen, gibt aber kein kristallisiertes Pikrat. Sie wird charakterisiert durch das Hydrochlorid, Sulfat und Jodmethylat. Durch Oxydation geht sie quantitativ in die Ketobase XVII über. Die katalytische Reduktion der Ketobase führt quantitativ wieder zur Carbinolbase zurück, während die Reduktion nach Clemmensen die für die weiteren Schritte wichtige Benzylbase XVIII liefert. Man kann das Carbinol XVI auch direkt durch Behandeln mit Jodwasserstoffsäure in die Benzylbase XVIII überführen. Die Ausbeute ist sehr gut, doch bleibt das Reduktionsverfahren in seiner Anwendung auf einfache Grundstoffe beschränkt, die, wie der vorliegende, durch Jodwasserstoffsäure nicht in anderer Weise verändert werden. Beim Erhitzen mit Palladium-Kohle in Tetralin reduziert das Carbinol sich selbst, indem es sich disproportioniert und gleiche Teile Keton XVII und Benzylbase XVIII liefert. Das Gemisch wird anschließend nach Clemmensen reduziert. Auf diese Weise erhält

man die gesuchte Benzylbase in einer Ausbeute von 73% der Theorie, bezogen auf Carbinol.

Die Benzylbase XVIII ist wegen ihrer leichten Löslichkeit und ihres niedrigen Schmelzpunktes nur schwierig umkristallisierbar. Sie liefert aber zahlreiche gut kristallisierende Salze. Ihr Jodmethylat ist äußerst hygroskopisch, dagegen gibt sie zwei an der Luft beständige Brommethylate, die sich durch ihren Kristallwassergehalt voneinander unterscheiden. Das für die weiteren Versuche wichtige Chlorbenzylat zeichnet sich ebenfalls durch große Beständigkeit aus.

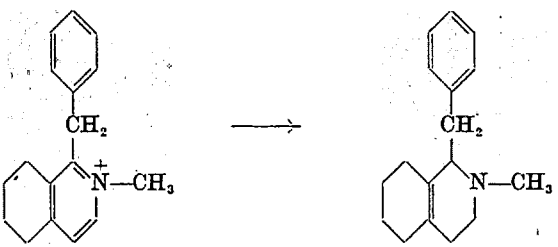
Die partielle Reduktion der Benzylbase ist eine Aufgabe, die auf dem Umwege über das Chlorbenzylat XIX leicht gelöst werden kann. Das quartäre Salz nimmt in alkalischer Lösung bei Gegenwart von Platin-Katalysator begierig Wasserstoff auf, wobei es, wie wir annehmen, zunächst das Dihydroprodukt XX liefert. Wenn nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff dieser Punkt erreicht ist, bleibt die Hydrierung stehen. Jetzt säuert man die Lösung im Hydriergefäß an, worauf die Wasserstoffaufnahme sofort wieder einsetzt. Es wird ein zweites Mol Wasserstoff rasch aufgenommen, und man erhält in guter Ausbeute die tertiäre Base XXI.



In der tertiären Base XXI liegt ein Ringsystem mit der gewünschten Doppelbindung vor. Der am Stickstoff befindliche Benzylrest, der bei der Hydrierung mit Platin in alkalischer und saurer Lösung haften bleibt, läßt sich leicht abspalten, wenn man in neutraler Lösung mit

Palladium-Katalysator hydriert. Die so gewonnene sekundäre Base XXII kann man auch in einem Arbeitsgang unmittelbar aus dem Carbinol XVI durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhalten. Sie stellt ein dünnflüssiges Öl dar, welches am besten über das Pikrat gereinigt wird. Beim Methylieren liefert sie die bereits früher auf einem anderen Wege gewonnene tertiäre Base I. Durch Phosphorsäure wird sie zum Morphinan XXIII cyclisiert.

Wir müssen feststellen, daß die partielle Reduktion des Chlorbenzylats XIX nur in diesem Einzelfall glatt verläuft. Die Übertragung der Reaktion auf andere quartäre Salze, insbesondere auf die entsprechenden Methylate XXIV, stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Da aber gerade die tertiären *Methyl*basen als „Vorstufen" für unsere späteren Versuche wichtig sind, haben wir diese Reaktion eingehend untersucht.



XXIV I

Jodmethylate vom Typ XXIV nehmen in alkalischer Lösung in Gegenwart von Platin rasch 1 Mol Wasserstoff auf. Nach dem Ansäuern setzt die Wasserstoffaufnahme auch zunächst rasch wieder ein, doch bleibt die Hydrierung alsbald vollkommen stehen. Durch erneutes Alkalischmachen und Wiederansäuern läßt sich die Hydrierung zwar noch etwas weiter treiben, doch bleibt die Ausbeute sehr schlecht. Offenbar lagern sich die ungesättigten Zwischenprodukte der Reaktion besonders leicht um, so daß sie nicht mehr weiter hydrierbar sind.

In der Annahme, daß Jodverbindungen die Aktivität des Katalysators herabsetzen, haben wir die Brommethylate untersucht. In der Tat verläuft jetzt die Hydrierung besser, doch schwanken die Ausbeuten in den weitesten Grenzen, ohne daß wir in der Lage sind, die Ursache für dieses Verhalten zu finden. Im Versuchsteil ist eine Hydrierung beschrieben, die das Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 72% der Theorie lieferte. Bei einer Wiederholung des Versuches mit dem 10fachen Ansatz unter sonst genau gleichen Bedingungen war jedoch die Ausbeute wesentlich geringer. Etwas besser reproduzierbar sind die Ergebnisse am Chlormethylat, doch bleiben alle diese Versuche unbefriedigend.

Eine Lösung des Problems haben wir in folgendem Kunstgriff gefunden: *Das Jodmethylat wird in Gegenwart von überschüssigem Alkali*

glatt durchhydriert, wenn man eine kleine Menge freien Jods zusetzt. Das erste Mol Wasserstoff wird überaus rasch aufgenommen; anschließend geht die Wasserstoffaufnahme, ohne daß man anzusäuern braucht, in etwas vermindertem Tempo weiter. Auch die zweite Doppelbindung wird so glatt hydriert, und man gewinnt das Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 90% der Theorie.

In der Literatur findet man häufig den Hinweis, daß freies Halogen, insbesondere Jod, bei katalytischen Reduktionen schädlich ist. Wir wissen nicht, warum in diesem Falle eine fördernde Wirkung zustande kommt. Vielleicht wird die Umlagerung der Zwischenprodukte spezifisch beeinflußt. Auch eine Veränderung des Platin-Katalysators ist denkbar, doch ist seine Aktivität nicht herabgesetzt. Die Wasserstoffaufnahme muß sehr rasch erfolgen; dafür ist ein reines Ausgangsmaterial und ein hochaktiver Katalysator Voraussetzung. Verwendet man einen weniger aktiven oder einen bereits gebrauchten Katalysator, so tritt der paradoxe Fall ein, daß die Hydrierung zu weit geht. Es werden alle drei Doppelbindungen des Pyridinkernes abgesättigt, und es entstehen Decahydroisochinolinderivate, auf die wir später noch zurückkommen werden.

Nachdem mit der gelungenen Hydrierung der Jodmethylate nun auch die letzte Stufe der neuen N-Methylmorphinan-Synthese präparativ brauchbar ist, können wir die Darstellung entsprechender Oxyverbindungen in Angriff nehmen.

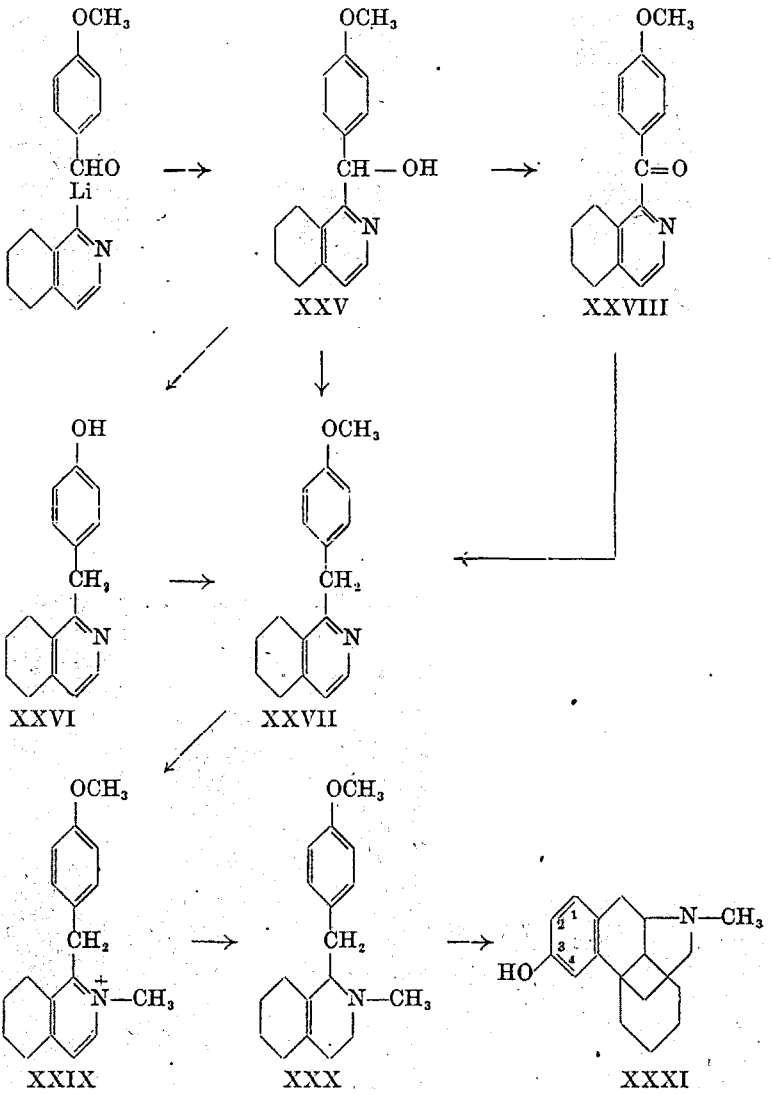
II. Synthese des 3-Oxy-N-methylmorphinans

Die Umsetzung des 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolins X mit n-Butyllithium und Anisaldehyd liefert in glatter Reaktion das Carbinol XXV. Dieses liefert ein schwerlösliches Sulfat, welches zur Reinigung der Base vorzüglich geeignet ist. Die freie Carbinolbase kristallisiert in zwei Modifikationen mit den Schmelzpunkten 69° und 90°. Sie gibt kein kristallisiertes Pikrat, eine Eigenschaft, die man bei allen Carbinolen dieser Reihe beobachtet.

Die Reduktion der sekundären Hydroxylgruppe gelingt leicht mit Jodwasserstoffsäure. Gleichzeitig wird die Methoxylgruppe gespalten und es entsteht die Phenolbase XXVI, die anschließend durch Diazomethan in die Anisylbase XXVII übergeführt wird.

Ein anderer Weg zur Anisylbase geht über das Keton XXVIII, das man aus dem Carbinol XXV durch Oxydation mit Permanganat fast quantitativ gewinnen und anschließend nach Clemmensen reduzieren kann. Präparativ einfacher durchführbar ist die Disproportionierung des Carbinols mit Palladium-Tetralin, wobei ein Gemisch aus Reduktionsprodukt XXVII und Keton XXVIII entsteht, welches der Clemmensen-Reduktion unterworfen wird. Das Endprodukt dieses kombinierten Verfahrens ist aber nicht einheitlich. Neben der gesuchten

Anisylbase XXVII enthält es eine zweite Base, die bei der fraktionierten Kristallisation der Pikrate abgetrennt werden kann. Die Analyse dieses Nebenpikrates zeigt, daß es dieselbe Zusammensetzung wie das Hauptpikrat hat, doch ergibt die Mischprobe eine Depression. Da auch aus anderen Gründen der Umweg über die Disproportionierungsprodukte unzweckmäßig ist, haben wir ihn nicht weiter verfolgt.



Der einfachste Weg zur Anisylbase ist der folgende: Man verwandelt das Carbinol XXV durch Behandeln mit Bromwasserstoff in der Kälte zunächst in das entsprechende sekundäre Bromid. Dieses ist äußerst labil und wird durch Zinkstaub sofort zu XXVII reduziert. Die Ausbeute beträgt 80% der Theorie.

Die Anisylbase gibt nach längerem Stehen Kristalle, die aber wegen ihrer leichten Löslichkeit und ihres niedrigen Schmelzpunktes nicht umkristallisiert werden können; sie liefert aber ein gut kristallisierendes Pikrat, welches zu ihrer Reinigung dient. Das aus ihr leicht darstellbare und ebenfalls kristalline Jodmethylat XXIX verhält sich bei der katalytischen Hydrierung unter den üblichen Bedingungen ebenso rätselhaft wie der im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Grundkörper. Bessere Ergebnisse werden bei der Hydrierung des Chlormethylats erzielt, doch enthält das Reaktionsprodukt neben der gesuchten „Anisyl-Vorstufe" XXX eine höher hydrierte Substanz, die nach der Analyse um 3 Mol Wasserstoff reicher ist als das Ausgangsmaterial. In Analogie zu später noch näher zu beschreibenden Stoffen muß es sich um ein Decahydroisochinolin-derivat handeln. Es verdankt seine Entstehung verwickelten Umlagerungsreaktionen während der Hydrierung, denn die ditertiäre Doppelbindung der einmal gebildeten Vorstufe läßt sich nicht weiter hydrieren.

Der Zusatz freien Jods, der bei der Hydrierung im vorhergehenden Abschnitt zum Ziel geführt hatte, bewährt sich auch hier. Die katalytische Reduktion des Jodmethylats XXIX geht unter dieser Bedingung in alkalischem Medium glatt vonstatten, wobei insgesamt 2 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. In guter Ausbeute entsteht die Anisyl-Vorstufe als farbloses Öl, welches sich über das kristallisierte Pikrat oder Hydrochlorid leicht reinigen läßt.

Beim Versuch, die Anisyl-Vorstufe XXX mit Bromwasserstoffsäure zu entmethylieren, erleidet sie außer der Spaltung der Methoxylgruppe sogleich Ringschluß zum 3-Oxy-N-methylmorphinan (XXXI). Das neue Morphinanderivat besitzt den überraschend hohen Schmelzpunkt von 252°; es ist durch zahlreiche kristallisierte Salze und funktionelle Derivate ausgezeichnet.

Das Cyclisierungsprodukt ist in allen seinen Eigenschaften identisch mit der Substanz, die inzwischen O. Schnider und A. Grüssner[6]) aus unserem N-Methylmorphinan durch aufeinanderfolgendes Nitrieren, Reduzieren und Diazotieren gewonnen haben. Die Schweizer Autoren geben an, daß sich das 3-Oxy-N-methylmorphinan auszeichnet „durch besonders intensive und lang anhaltende analgetische Wirkung, die auch bei oraler Verabreichung hervortritt". Wir können diese Angaben bestätigen. Wir haben den Stoff bei extrem schmerzhaften Erkrankungen klinisch geprüft und gefunden, daß eine Dosis von 5 mg per os völlige Schmerzfreiheit über einen Zeitraum von 6 Stunden bewirkt.

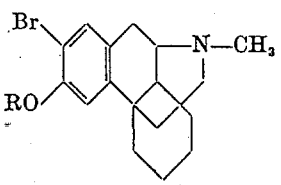
[6]) Helv. 32, 821 (1949).

III. Synthese des 2-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinans

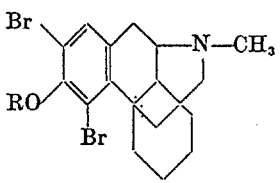
Im 3-Oxy-N-methylmorphinan (XXXI) ist die Reaktionsfähigkeit des aromatischen Ringes erhöht. Es ist zu erwarten, daß sich weitere Substituenten in Nachbarschaft zur phenolischen Hydroxylgruppe einführen lassen. Unser Plan, auf diese Weise zu 3,4-disubstituierten Morphinanderivaten vom Typ des Tetrahydro-desoxycodeins zu kommen, hat sich bisher nicht verwirklichen lassen.

Vorversuche ergaben, daß das 3-Oxy-N-methylmorphinan leicht nitrierbar ist und auch mit Diazoniumsalzen kuppelt. Die aus den Nitro- bzw. Azoverbindungen durch Reduktion erhältlichen Oxy-aminoverbindungen zeigten aber derart unerfreuliche Eigenschaften, daß ihre nähere Untersuchung zugunsten anderer Reaktionen zurückgestellt wurde.

Wir haben vorerst nur die Halogenierungsreaktion genauer studiert. Das 3-Oxy-N-methylmorphinan XXXI reagiert glatt mit 1 Mol Brom, doch ist das Reaktionsprodukt nicht einheitlich. Die Annahme, daß ein Gemisch aus 2- und 4-Monobromverbindungen vorliegt, wird nicht bestätigt. Man findet nebeneinander den 2-Monobromkörper XXXII, den 2,4-Dibromkörper XXXIV und Ausgangsmaterial.



XXXII (R = H)
XXXIII (R = CH_3)



XXXIV (R = H)
XXXV (R = CH_3)

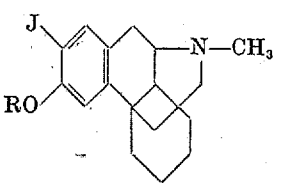
Die Trennung des Gemisches ist sehr mühsam; sie wird besonders erschwert durch den Umstand, daß der Dibromkörper in 2 Kristallformen auftritt. Die beiden Formen des Dibromkörpers werden zum Hauptprodukt, wenn man mit überschüssigem Brom bromiert; beide geben mit Diazomethan den gleichen Methyläther XXXV.

Es ist unter keinen Umständen möglich, nach dieser Methode den Monobromkörper XXXII zu erhalten, ohne daß gleichzeitig Dibromkörper entstünde. Indessen läßt sich die Bildung der unerwünschten höher bromierten Stoffe vermeiden, wenn man zum Bromieren Pyridinhydrobromid-perbromid verwendet[7]). Wir haben auf diese Weise den Monobromkörper präparativ dargestellt und anschließend in den Methyläther XXXIII übergeführt, doch sind alle Versuche, das Halogen durch die Hydroxylgruppe zu ersetzen, vergeblich gewesen. Beim Er-

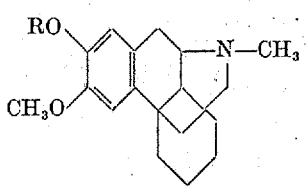
[7]) Methode von K. W. Rosenmund und Mitarb., B. 56, 1262, 2042 (1925), vgl. C. Djerassi und C. R. Scholz, Am. Soc. 70, 417 (1948).

hitzen mit Bariumhydroxyd unter Zusatz von Kupferpulver wird das Halogen abgespalten unter Rückbildung von 3-Oxy-methylmorphinan. Das Bromatom läßt sich auch nicht gegen Lithium austauschen; es wird reduktiv entfernt, wenn man die Reaktionsbedingungen verschärft.

Bessere Ergebnisse liefert die Jodierungsreaktion. Man kann das 3-Oxy-N-methylmorphinan in alkalischer Lösung geradezu mit Jod titrieren und erhält auf diese Weise quantitativ den Monojodkörper XXXVI. Nachdem dieser in den Methyläther XXXVII übergeführt ist, läßt sich das Jodatom durch die Hydroxylgruppe ersetzen. Zu diesem Zwecke tauscht man das Jod zunächst gegen Lithium aus, indem man die ätherische Lösung mit n-Butyl-lithium behandelt. Das Reaktionsprodukt wird anschließend durch Einleiten von Sauerstoff zum 2-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan XXXVIII oxydiert. Der neue Stoff läßt sich einerseits durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende zweiwertige Phenol, andererseits durch Behandeln mit Diazomethan in den Dimethyläther XXXIX verwandeln.



XXXVI (R = H)
XXXVII (R = CH_3)



XXXVIII (R = H)
XXXIX (R = CH_3)

Die neue Hydroxylgruppe der Verbindung XXXVIII hat ausgesprochen phenolischen Charakter und ist sterisch unbehindert; die ihr zugeordnete *para*-Stellung ist besetzt. Dementsprechend löst sich der Stoff in Alkali, er läßt sich mit Diazomethan methylieren und gibt keine Reaktion mit Gibbs Reagenz. Aus diesem Grunde muß die Hydroxylgruppe neben der Methoxylgruppe in 2-Stellung stehen. Das natürliche Tetrahydrodesoxycodein IV, dessen Hydroxylgruppe in 4-Stellung steht, dient zum Vergleich: Es ist unlöslich in Alkali, nicht mit Diazomethan methylierbar und gibt mit Gibbs Reagenz die für freie *para*-Stellungen charakteristische tiefblaue Färbung.

Die Stellung der neuen Hydroxylgruppe beweist, daß die Halogenierung des 3-Oxy-N-methylmorphinans zuerst in der 2-Stellung erfolgt. Es ist somit nicht möglich, auf dem Wege über die Monohalogen-Verbindungen direkt zu den gewünschten 4-substituierten Derivaten zu kommen.

Unter diesen Umständen kann nur ein Umweg zum Ziele führen. Als Zwischenprodukt kommt eine 2,4-Dihalogenverbindung in Betracht, die bei der partiellen Reduktion zuerst das 2-ständige Halogen verlieren könnte. Die Behandlung des 2,4-Dibromkörpers XXXV mit katalytisch

angeregtem Wasserstoff oder mit Zinnchlorür führt aber zu schwer trennbaren Gemischen. Indessen reagiert der Dibromkörper mit Lithiumbutyl unter sehr milden Bedingungen. Aus dem Reaktionsgemisch kann der bereits bekannte 2-Bromkörper isoliert werden. Es wird also in diesem Falle das 4-ständige Bromatom bevorzugt reduziert. Wir haben weiter versucht, eine Dihalogenverbindung mit zwei *verschiedenen* Halogenatomen darzustellen, um auf diese Weise eine reaktionsfähigere 2-Stellung zu erhalten. Die Bromierung des Jodphenols XXXVI liefert aber unter Austausch des Jods gegen Brom den Dibromkörper XXXIV.

Die Monohalogenverbindungen sind anderen Substitutionsreaktionen ohne weiteres zugänglich. Der neue Substituent muß dabei in die 4-Stellung gehen, da die 2-Stellung bereits durch Halogen besetzt ist. So kuppelt das Jodphenol XXXVI glatt mit diazotiertem *para*-Nitranilin. Das Jod wird dabei nicht abgespalten. Der entstehende braunrote, schwerlösliche Farbstoff läßt sich mit Diazomethan methylieren, doch bringen Versuche, ihn zu reduzieren, kein brauchbares Resultat. Aus diesem Grunde wurden keine weiteren Schritte in dieser Richtung unternommen.

IV. Synthese des 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinans

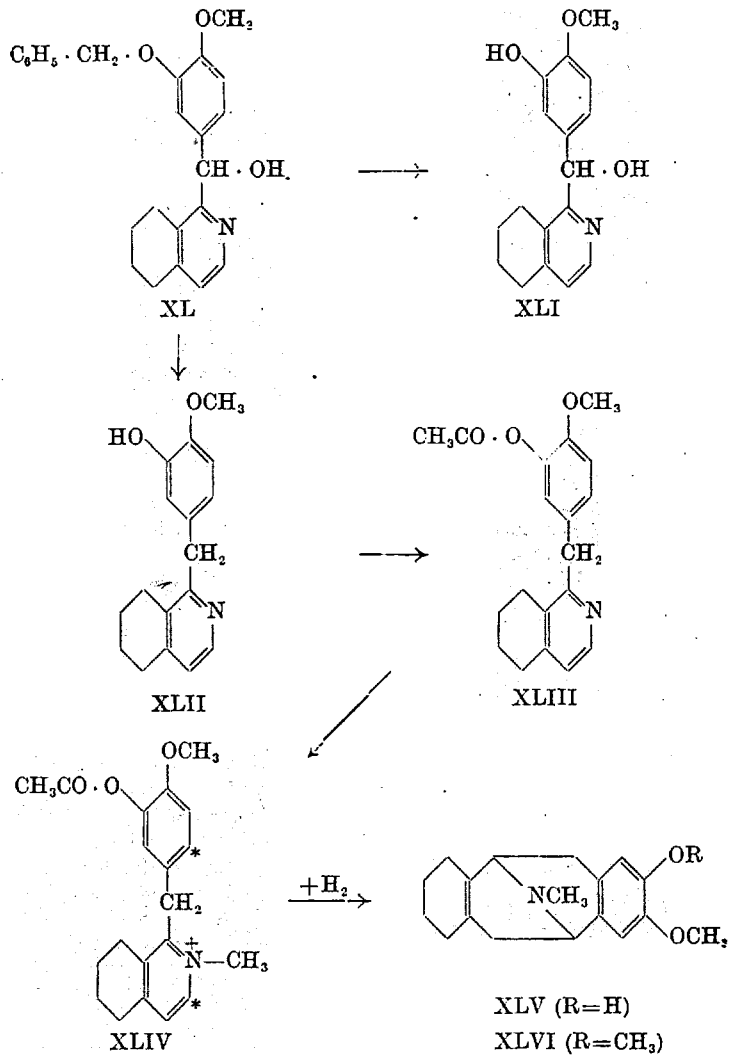
In der Annahme, daß Vorstufen vom Typ III darstellbar sind, wenn man zuvor die phenolische Gruppe durch einen leicht abspaltbaren Rest verschlossen hält, wurde 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolin mit n-Butyllithium und Benzyl-isovanillin umgesetzt. Man erhält die Carbinolbase XL, die über ihr schwerlösliches Hydrochlorid gereinigt wird.

Die Spaltung des Benzyläthers zur Phenolbase XLI läßt sich katalytisch leicht bewerkstelligen, doch erübrigt sich in unserem Falle dieser Schritt, da die geplante Reduktion der Carbinolgruppe ohnehin die Benzylgruppe abspaltet. So erhält man bei der Behandlung des Carbinols XL mit Bromwasserstoffsäure und Zinkstaub sofort die Isovanillylbase XLII, die mit Diazomethan zur entsprechenden Veratrylbase, die weiter unten näher beschrieben wird, methylierbar ist.

Die Isovanillylbase XLII reagiert nur träge mit Jodmethyl. Wir haben sie deshalb zunächst in das schön kristallisierte Acetylderivat XLIII übergeführt und daraus das Jodmethylat XLIV bereitet. Letzteres wird der Hydrierungsreaktion in alkalischer Lösung bei Gegenwart einer Spur Jod unterworfen. Es nimmt dabei überraschenderweise nur 1 Mol Wasserstoff auf und liefert in einer Ausbeute von 80% der Theorie eine schön kristallisierte hochschmelzende Phenolbase, die gegenüber allen Bemühungen, sie weiter zu hydrieren, resistent ist. Ihre Analyse stimmt auf ein Dihydroprodukt. Es muß deshalb während der Hydrierung Abspaltung der Acetylgruppe und Ringschluß eingetreten sein.

Wir glauben, daß die Phenolbase die Formel XLV hat, die durch Absättigung der vom Stickstoff ausgehenden Doppelbindung und durch

Ringschluß zwischen den durch Sterne hervorgehobenen Stellen des Moleküls XLIV zustande kommt. Dieser Vorgang stellt eine unmittelbare Analogie zu den Umwandlungen dar, die das Papaveringerüst unter



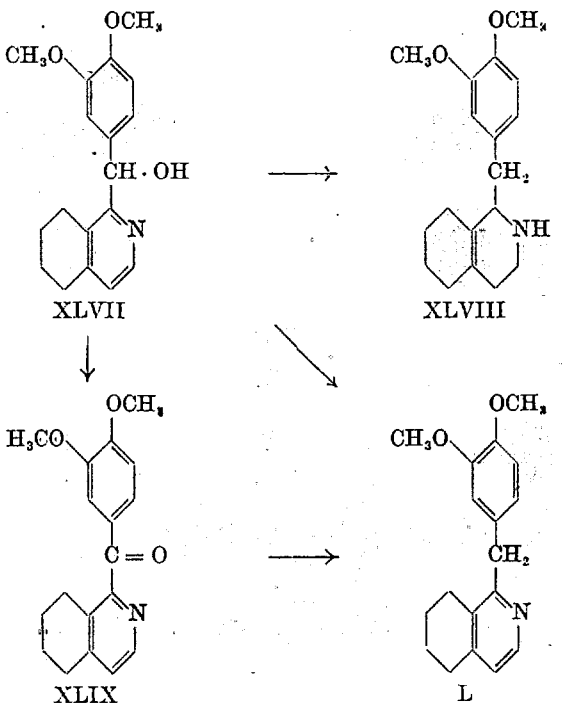
bestimmten Bedingungen erleidet und die C. Schöpf[8]) kürzlich aufgeklärt hat. Bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit der in unserem Falle der Ringschluß erfolgt.

[8]) Experientia 5, 201 (1949).

Die Phenolbase XLV hat folgende Eigenschaften: Sie liefert mit Diazomethan einen Methyläther XLVI. Dieser läßt sich auf dem Wege über das Jodmethylat nach Hofmann abbauen und gibt dabei eine ölige Desbase, die sich durch einen sehr labilen stickstoffhaltigen Rest auszeichnet. Schon beim Zusammenbringen mit Jodmethyl wird Tetramethylammoniumjodid abgespalten, ein Verhalten, welches für derartige Brücken-Verbindungen charakteristisch ist[9]). Wir haben das neutrale Spaltstück nicht weiter untersucht, weil es außerhalb der Linie unserer Arbeit liegt.

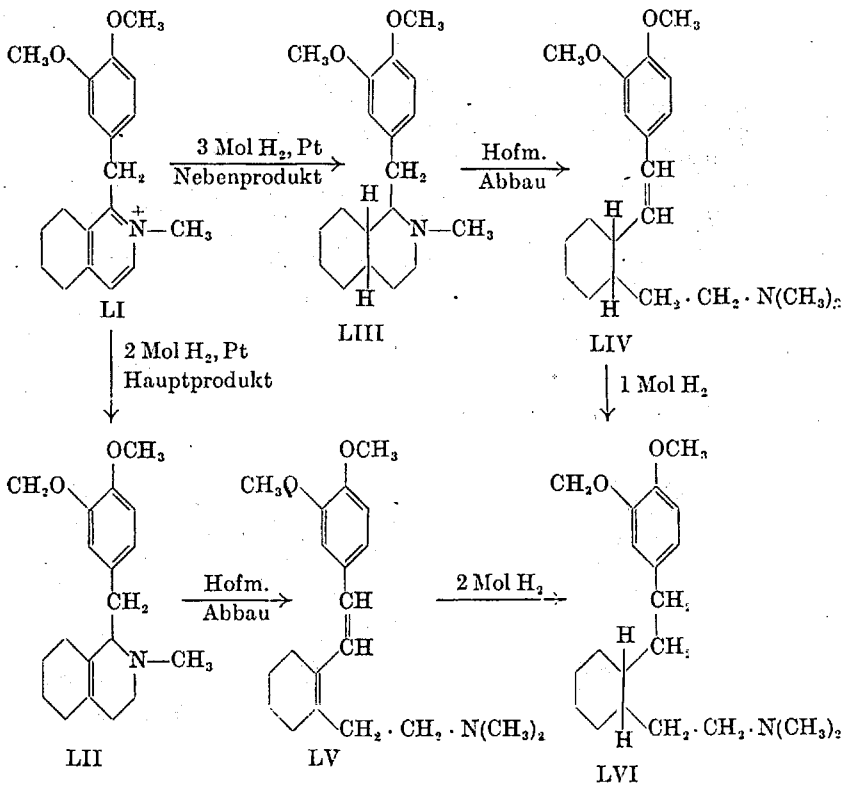
Die letzten Versuchsergebnisse zeigen, daß Zwischenprodukte mit freier *meta*-ständiger Hydroxylgruppe vom normalen Gang der Synthese abweichen. Wir sind deshalb gezwungen, einen anderen Weg einzuschlagen. Unser nächster Plan besteht darin, daß wir beide phenolischen Hydroxylgruppen methylieren und auf diese Weise zunächst unter sicherem Verschluß halten, in der Hoffnung, die *meta*-ständige Methoxylgruppe später selektiv wieder aufspalten zu können.

Wir bedienen uns diesmal des Veratrumaldehyds, der mit 1-Lithium-*bz*-tetrahydroisochinolin umgesetzt das Dimethoxycarbinol XLVII



[9]) Vgl. Abbau des β-Methyltropidins durch G. Merling, B. 24, 3111 (1891) und des Methylgranatenins durch G. Ciamician und P. Silber, B. 26, 2747 (1893).

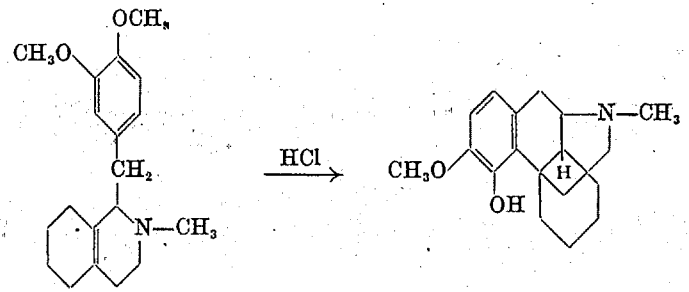
liefert. Dieses wird beim Behandeln mit Natrium und Alkohol zur sekundären Base XLVIII reduziert. Andererseits liefert es unter dem Einfluß von Bromwasserstoffsäure und Zinkstaub die Veratrylbase L, die man auch durch Clemmensen-Reduktion aus dem Keton XLIX, ferner durch Disproportionierung mit Palladium-Tetralin aus dem Carbinol XLVII, sowie schließlich auch aus der Isovanillylbase XLII durch Methylierung erhalten kann. Die sekundäre Hydroxylgruppe des Carbinols wird durch Hydrierung in alkoholischer Lösung mit Kupferchromit als Katalysator nicht angegriffen. Bei einer Hydrierungstemperatur von 200° und einem Wasserstoffdruck von 250 Atm. entsteht in geringer Menge ein basisches Reaktionsprodukt von der Zusammensetzung $C_{11}H_{19}N$. Wahrscheinlich handelt es sich um das N-Äthyl-oktahydroisochinolin, so daß bei der Reaktion gleichzeitig Abspaltung des Veratrylrestes, Hydrierung und Alkylierung am Stickstoff eingetreten ist.



Das Jodmethylat der Veratrylbase LI wird mit Platin und einer Spur Jod katalytisch reduziert, wobei es glatt 2 Mol Wasserstoff aufnimmt

und fast quantitativ in die Veratryl-Vorstufe LII übergeht. Es ist wichtig, daß die Hydrierung rasch verläuft, weil sich anderenfalls ein höher hydriertes Nebenprodukt bildet, welches verlustreiche Trennungsoperationen notwendig macht. Dieses Nebenprodukt muß die Formel LIII haben, denn es liefert nach Hofmannschem Abbau und Hydrierung eine Dihydro-Desbase LVI, die auch aus der Veratrylvorstufe LII durch gleiche Operationen erhältlich ist. Im letzteren Fall werden bei der katalytischen Hydrierung zwei Mol Wasserstoff aufgenommen.

Die Veratryl-Vorstufe liefert beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 120° sofort das gesuchte 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan:



Bei dieser Reaktion wird, sofern man nicht zu lange erhitzt, nur die *meta*-ständige Methoxylgruppe gespalten und gleichzeitig der Ring geschlossen. Die cyclisierende Wirkung der Salzsäure ist überraschend, der Ringschluß verläuft jedoch ziemlich langsam im Vergleich zur Ätherspaltung, so daß man nach Rückmethylierung der phenolischen Nebenprodukte Ausgangsmaterial, und zwar nur dieses, wiederfindet. Die Ausbeute an 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan ist dementsprechend noch sehr gering, doch zeigt der Befund eindeutig, daß der gewünschte *ortho*-Ringschluß eingetreten ist.

Wenn man die Reaktionszeit verlängert oder die Temperatur erhöht oder an Stelle der Salzsäure Bromwasserstoffsäure zur Cyclisierung verwendet, so tritt Spaltung *beider* Äthergruppen ein. Die direkte Isolierung der sehr luftempfindlichen phenolischen Reaktionsprodukte wird vermieden, indem man das Gemisch mit Diazomethan behandelt und anschließend die neutrale Fraktion mit Pikrinsäure fällt. Der Niederschlag enthält das 2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan, identisch mit dem Dimethyläther XXXIX, der bereits oben auf dem Wege über das 2-Jod-3-methoxy-N-methylmorphinan erhalten worden ist. Es ist also in diesem Falle teilweise *para*-Ringschluß eingetreten. Gleichzeitig findet auch *ortho*-Ringschluß statt, doch bereitet die Isolierung dieses Anteils besondere und bisher nicht überwundene Schwierigkeiten. Im Gegensatz zu den 2,3-Dioxy-morphinanderivaten sind die 3,4-disubstituierten Verbindungen, die man in der Morphin-Reihe kennt, nur sehr unvollständig

in 3-Stellung mit Diazomethan methylierbar; eine Hydroxylgruppe in 4-Stellung reagiert überhaupt nicht. Bei der oben beschriebenen Aufarbeitung wird deshalb die Hauptmenge nicht gefaßt, sie bleibt trotz Verwendung überschüssigen Diazomethans im phenolischen Anteil und verharzt beim Versuch, sie zu isolieren. Aus dem mit Pikrinsäure nicht fällbaren Neutralteil gewinnt man jedoch geringe Mengen des gesuchten 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinans. Das zur Methylierung des Morphins empfohlene Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd liefert im vorliegenden Falle ein völlig negatives Ergebnis.

Die Schwierigkeiten der obigen Cyclisierung sind verständlich, wenn man bedenkt, daß Entmethylierung und Ringschluß notwendigerweise miteinander gekoppelt werden müssen. Wie die bisherigen Versuche zeigen, verursachen energische Reaktionsbedingungen eine zu weitgehende Entmethylierung, während andererseits unter milden Bedingungen nur ein Teil des Ausgangsmaterials cyclisiert wird. Im letzteren Falle verläuft jedoch die Cyclisierung eindeutig und ausschließlich im Sinne des *ortho*-Ringschlusses. Hier sehen wir einen Ansatzpunkt für zukünftige Experimente.

Das synthetische 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan ist in allen Eigenschaften identisch mit d,l-Tetrahydro-desoxycodein. Es kristallisiert aus feuchtem Aceton in monoklinen, pseudohexagonalen Blättchen, die ½ Mol Kristallwasser enthalten. Beim Erhitzen schmelzen die Kristalle nach anfänglichem Sintern bei 127° bis 130°. Bei etwa 135° spaltet die klare Schmelze, ohne sich zu verfärben, Gasbläschen ab. Der Schmelzpunkt ist abhängig vom Lösungsmittel; er liegt höher, wenn man aus Alkohol, er sinkt ab, wenn man anschließend wieder aus Aceton umkristallisiert. Die japanischen Forscher H. Kondo und E. Ochiai[1]), die das d,l-Tetrahydro-desoxycodein zuerst dargestellt haben, geben an, daß der Stoff gegen 125° sintert und bei 132° unter Aufschäumen schmilzt. Nach unserer Messung[10]) liegt der Schmelzpunkt des natürlichen Racemats bei 127° bis 130°, auch die Gasentwicklung beginnt erst bei 135°. Die Mischprobe mit dem synthetischen Produkt ergibt keine Depression.

Die Kristalle sind leicht löslich in verdünnten Säuren, dagegen unlöslich in Alkali. Wenn man die saure Lösung vorsichtig alkalisch macht, so bildet sich ein amorpher Niederschlag, der sich in überschüssigem Alkali sofort auflöst. Nach wenigen Minuten fällt jedoch die Base kristallinisch wieder aus.

Die Base gibt mit Gibbs Reagenz sowie mit diazotiertem p-Nitranilin eine charakteristische blaue Färbung. Da der Gibbs-Test spezifisch ist für Phenole mit freier *para*-Stellung, spricht er bei unserer

[10]) Eine Probe des racemischen Tetrahydro-desoxycodeins übersandte uns Prof. K. Goto auf dem Wege über die US-Militärregierung in Japan. Dihydrothebainon wurde uns von Prof. C. Schöpf zur Verfügung gestellt. Sinomenin hat Prof. L. F. Fieser für uns beschafft. Wir sprechen den Genannten für ihre Hilfe unseren besonderen Dank aus.

Cyclisierung nur auf die Produkte des *ortho*-Ringschlusses an und ist deshalb ein vorzügliches Orientierungsmittel bei der Untersuchung der Reaktionsgemische.

Die Spaltung des synthetischen Produktes in die optischen Antipoden gelingt mittels d-Weinsäure. Aus Dioxan kristallisiert das l-Tetrahydro-desoxycodein-tartrat vom Schmp. 110° aus. Das Salz ist schwach hygroskopisch und enthält 1 Mol Dioxan.

Die Synthese des l-Tetrahydro-desoxycodeins liefert erstmalig den absoluten Beweis, daß die von Robinson vor 25 Jahren aufgestellte Formel für das Morphingerüst richtig ist. Darüber hinaus ist das verwendete übersichtliche Verfahren auch im Hinblick auf die Entstehung des Morphins in der Pflanze aufschlußreich. Der sehr überraschende *ortho*-Ringschluß eines Benzyl-isochinolin-Derivates und die Tatsache, daß außerdem die richtige sterische Anordnung der hydrierten Ringe resultiert, sprechen für eine enge Beziehung zwischen unserem Ringschlußprinzip und der Biogenese des Morphins.

Beschreibung der Versuche[11])

1. Bromverbindungen des *Bz*-Tetrahydro-isochinolins

1-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (IX)

150 g *Bz*-Tetrahydro-isochinolin (VIII)[12]), 225 g Dimethylanilin[13]) und 150 g feingepulvertes Natriumamid werden in einem Weithalskolben, der mit Rührer und Luftkühler versehen ist, im Ölbad auf 140—150° erhitzt. Nach etwa 5 Stdn. wird der Kolbeninhalt so fest, daß der Rührer stehenbleibt. Nachdem man den Rührer herausgezogen hat, setzt man das Erhitzen noch weitere 10 Stdn. fort. Das Reaktionsprodukt wird mit dem Spatel zerkleinert und durch Zugabe von viel Eis zerlegt. Im Scheidetrichter trennt man das ölige Basengemisch ab, äthert die wässerige Schicht zweimal aus, vereinigt die ätherischen Auszüge mit der Hauptmenge und wäscht mit Wasser. Die ätherische Lösung wird über festem KOH vorgetrocknet, auf dem Wasserbad vom Äther befreit und i. V. bei 12 mm destilliert. Im Vorlauf geht zuerst etwas Wasser, dann bei 75—85° die Hauptmenge des Dimethylanilins und anschließend bis 130° das restliche Dimethylanilin zusammen mit unverändertem Ausgangsmaterial über. Dann wird im Vakuum einer Ölpumpe unter Verwendung eines weiten Luftkühlers in flottem Tempo weiter destilliert; Sdp. 120—121°/0,45 mm. Das farblose Destillat kristallisiert in der

[11]) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Bei den katalytischen Hydrierungen mit Platin wird stets PtO_2 (nach Adams) verwendet und vor dem Versuch reduziert. Sämtliche Mikroanalysen hat Dr. Ing. A. Schoeller ausgeführt.

[12]) E. Schlittler und R. Merian, Helv. 30, 1939 (1947); R. Grewe und A. Mondon, B. 81, 279 (1948).

[13]) Schering AG., D.R.P. 663 891.

Vorlage sofort aus; Ausb. 124 g = 75% d. Th. Durch erneute Behandlung des Vorlaufs (90—130°/12 mm) mit Natriumamid kann man die Ausbeute auf 85% d. Th. steigern.

Das Amin ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich; zum Umkristallisieren eignet sich vorzüglich Petroläther, Gasolin oder Normal-Benzin: farblose Nadeln vom Schmp. 81°.

$C_9H_{12}N_2$ (148,2) Ber. C 72,94 H 8,16 N 18,90
Gef. » 73,21 » 8,06 » 18,91

Das Pikrat bildet feine hellgelbe Nadeln vom Schmp. 269°; es ist schwer löslich in den meisten organ. Lösungsmitteln, es löst sich jedoch relativ gut in siedendem Aceton oder Dioxan. Zur Analyse wurde es aus Eisessig umkristallisiert.

$C_{15}H_{15}N_5O_7$ (377,3) Ber. C 47,75 H 4,01 N 18,56
Gef. » 47,70 » 3,93 » 18,41

Die Base liefert ferner ein kristallisiertes Hydrochlorid vom Schmp. 228° (aus Alkohol-Äther) und ein Hydrobromid vom Schmp. 182° (aus Alkohol-Äther).

1-Brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (X)

In einem Dreihals-Rundkolben mit Rührer und Thermometer werden 175 ccm Bromwasserstoffsäure (d=1,49) auf —5° gekühlt und 40 g des obigen Amins portionsweise eingetragen. Nach erfolgter Lösung wird die Temperatur auf —10° eingestellt und 36 ccm Brom in 15 Min. eingetropft. Es scheidet sich zuerst ein Perbromid als dunkelrotes Öl aus, welches sich unter Temperaturanstieg spontan in ein orange gefärbtes Kristallisat umwandelt; während dieser Zeit muß man durch heftiges Rühren für eine feine Verteilung sorgen. Die Temperatur wird weiter auf —10° gehalten und innerhalb von 20 Min. 50 g feingepulvertes Natriumnitrit in kleinen Portionen zugefügt. Dabei verschwindet das kristallisierte Perbromid, und die Mischung färbt sich gleichzeitig dunkelbraun. Die Temperatur bleibt zunächst zwischen —10 und —5°, sie steigt aber alsbald trotz Außenkühlung auf über 0° an; gleichzeitig wird lebhaft Stickstoff abgespalten. Nach etwa 1 Stde. ist die Reaktion beendet. Man erniedrigt nun die Badtemperatur auf —30° und läßt eine vorgekühlte Lösung von 160 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser so langsam einfließen, daß die Innentemperatur nicht über +10° ansteigt. Während der Zugabe des Alkalis tritt zunächst wieder ein festes, orange gefärbtes Perbromid auf; auch in dieser Phase ist durch heftiges Rühren für feine Verteilung zu sorgen. Auf weiteren Zusatz von Alkali wird das überschüssige Brom allmählich gebunden. Sobald die Lösung hellgelb und das in ihr verteilte kristalline Material farblos geworden ist, fügt man der kräftig gerührten Mischung 200 ccm Äther zu. Dabei gehen die farblosen Kristalle schnell in Lösung und die letzten Anteile eingeschlossenen Perbromids werden zerlegt. Die Ätherschicht wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und destilliert: gelbes, in der Vorlage langsam erstarrendes Öl vom Sdp. 127°/0,75 mm (52 g). Zur Reinigung wird in 80 ccm Petroläther gelöst und durch starke Kühlung zur Kristallisation gebracht. Nach zweimaligem Umkristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 48°. Wenn man die Mutterlauge sowie den Nachlauf der Destillation in der unten angegebenen Weise aufarbeitet, beträgt die Ausbeute an reiner Verbindung insgesamt 45,8 g = 77,5% d. Th.

$C_9H_{10}NBr$ (212,1) Ber. C 50,96 H 4,75 N 6,60 Br 37,68
Gef. » 51,09 » 4,58 » 6,51 » 37,81

Der Monobromkörper ist eine sehr schwache Base, die sich aus saurer Lösung mit Äther ausschütteln läßt. Sie ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser unlöslich.

Das Pikrat kristallisiert aus verd. Alkohol in grünlich-gelben, langen Nadeln vom Schmp. 105°.

$C_{15}H_{13}N_4O_7Br$ (441,2) Ber. C 40,83 H 2,97 N 12,70 Br 18,10
Gef. » 40,74 » 3,03 » 12,58 » 18,01

1,4-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XI)

Diese Verbindung ist in der Mutterlauge enthalten, die bei der obigen Reinigung des Monobromkörpers (X) anfällt. Auch der Nachlauf, der bei der obigen Destillation der Rohprodukte gewonnen wird (130—145°/0,75 mm, 5,3 g), ist ein Gemisch aus Mono- und Dibrom-verbindung. Zur Trennung werden die Mutterlaugen mit dem Nachlauf vereinigt, in Äther gelöst und erschöpfend mit 2n-Salzsäure extrahiert. Beim Einengen der äther. Lösung kristallisieren 5,5 g Dibromverbindung aus. Zur Analyse wird durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt: farblose Nadeln vom Schmp. 87°.

$C_9H_9NBr_2$(291,0) Ber. C 37,15 H 3,12 N 4,81 Br 54,93
Gef. » 36,95 » 3,19 » 4,67 » 55,11

Der Dibromkörper ist sehr schwach basisch. Er ist in conc. Säuren löslich, fällt aber beim Verdünnen mit Wasser vollständig wieder aus. Er bildet kein Pikrat.

Wenn man den salzsauren Extrakt alkalisch macht und das ausgeschiedene Material in wenig Petroläther aufnimmt, so erhält man beim Abkühlen der Petroläther-Lösung weitere Mengen reinen Monobromkörpers.

Verwendet man zur Diazotierung des Amins X nicht, wie oben angegeben, festes gepulvertes Natriumnitrit in großem Überschuß, sondern eine conc. wäßrige Lösung, so werden die Ausbeuten sehr schlecht. Es entstehen dann zahlreiche Nebenprodukte, von denen sich die beiden folgenden aus dem rohen Destillat in reiner Form abtrennen lassen.

1-Amino-4-brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XII)

Aus Alkohol farblose Drusen vom Schmp. 140°; Sdp. 152°/0,9 mm.

$C_9H_{11}N_2Br$ (227,1) Ber. C 47,59 H 4,88 N 12,34 Br 35,19
Gef. » 47,76 » 4,77 » 12,40 » 35,21

Pikrat. Hellgelbe feine Nadeln vom Schmp. 272° (aus Eisessig).

$C_{15}H_{14}N_5O_7Br$ (456,2) Ber. C 39,49 H 3,09 N 15,35 Br 17,54
Gef. » 39,60 » 2,77 » 15,27 » 17,52

1-Oxy-4-brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII)

Farblose Nadeln vom Schmp. 196° (aus Alkohol oder verd. Eisessig), unlöslich in Wasser und verd. Salzsäure, schwer löslich in Äther, leicht in Chloroform.

$C_9H_{10}NOBr$ (228,1) Ber. C 47,39 H 4,42 N 6,14
Gef. » 47,01 » 4,28 » 6,33

1,3-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIV)

5 g 1,3-Dioxy-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin[3]) werden mit 5 ccm Phosphortribromid 3 Stdn. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Eis zerlegt, das unlösliche kristalline Material abgesaugt, gewaschen, getrocknet und destilliert; Sdp. 198°/12 mm, Ausbeute 1,4 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 100°.

$C_9H_9NBr_2$ (291,0) Ber. N 4,81 Br 54,93
Gef. » 4,62 » 54,50

1-Brom-3-oxy-5,6.7,8-tetrahydro-isochinolin (XV)

Diese Verbindung ist in dem wäßrigen Filtrat des vorstehenden Versuches neben Isochinolin und *Bz*-Tetrahydro-isochinolin enthalten. Das Pikrat schmilzt bei 131° (aus Alkohol)

$C_{15}H_{13}N_4O_8Br$ (457,2) Ber. N 12,26 Br 17,47
Gef. » 12,19 » 17,68

2. Synthese mit Benzaldehyd

1-(α-Oxy-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XVI)

In einem 1,5 l-Rundkolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Gaseinleitungsrohr versehen ist, werden 30 g reines 1-Brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (X) in 500 ccm absol. Äther gelöst und durch ein Kältebad (Methanol-Trockeneis) auf eine Innentemperatur von —35° gekühlt. Unter Einleiten eines schwachen Stickstoffstroms tropft man 120 ccm 1,2n ätherische n-Butyl-lithium-Lösung[14]) so schnell zu, daß die Innentemperatur bei —30 bis —35° bleibt. Die Lösung färbt sich gelb bis olivfarben. Nach beendigtem Eintropfen wird 15 Min. bei —35° gerührt. Danach läßt man eine Lösung von 17,5 g Benzaldehyd (ber. 15,0 g), in 150 ccm absol. Äther gelöst, eintropfen; dabei soll die Temperatur nicht über —25° ansteigen. Die Lösung färbt sich zuerst kirschrot, dann grün und schlägt zuletzt, wenn genügend Benzaldehyd zugegeben ist, plötzlich in hellgelb um. Zur Erreichung dieses Endpunktes ist stets ein gewisser Überschuß von Benzaldehyd erforderlich, ein Effekt, zu dessen Klärung wir keine besonderen Versuche angestellt haben.

In einem Scheidetrichter wäscht man die ätherische Lösung 2mal gründlich mit Wasser und zieht dann mit 5n-Salzsäure die basischen

[14]) Gehaltsbestimmung der n-Butyl-lithium-Lösung nach H. Gilman und A. H. Haubein, Am. Soc. 66, 1515 (1944).

Anteile heraus. Nach Versetzen mit Alkali treibt man die Basen wieder in Äther, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert: Sdp. 158—161°/0,05 mm, dickes hellgelbes Öl; Ausb. 21 g. Der Vorlauf (7,7 g) enthält *Bz*-Tetrahydro-isochinolin. Die Hauptfraktion wird in Petroläther gelöst, worauf nach Anreiben das Carbinol in schönen farblosen Prismen vom Schmp. 63° auskristallisiert; die Ausb. beträgt 18,9 g = 59% d. Th.

$C_{16}H_{17}NO$ (239,3) Ber. C 80,30 H 7,16 N 5,85
Gef. » 80,32 » 7,13 » 6,06

Das Carbinol bildet kein kristallisiertes Pikrat. Zu seiner Charakterisierung wurden dargestellt das Hydrochlorid vom Schmp. 234° (aus Alkohol-Äther), welches in Wasser schwer, in Alkohol ziemlich leicht löslich ist; ferner das Sulfat vom Schmp. 213° (aus Alkohol).

Das Jodmethylat entsteht beim Erwärmen des Carbinols mit Methyljodid in Toluol auf 120°; es wird zur Analyse aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 201-203°, Ausb. 88%, nicht hygroskopisch.

$C_{17}H_{20}NOJ$ (381,3) Ber. N 3,67 Gef. N 3,62

1-Benzoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XVII)

2 g des vorstehenden Carbinols werden mit der ber. Menge Kaliumpermanganat in trockenem Aceton bei Zimmertemperatur oxydiert. Nach 4—5 Stdn. wird vom Braunstein abfiltriert, die farblose Lösung abgedampft und das zurückbleibende Öl mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Das Pikrat schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 160°.

$C_{22}H_{18}N_4O_8$ (466,4) Ber. N 12,01 Gef. N 11,87

Das Sulfat der Base schmilzt bei 166° (aus Alkohol-Äther). Die Base selbst wurde nicht kristallisiert erhalten; sie nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin-Katalysator in Methanol glatt 1 Mol Wasserstoff auf und geht dabei quantitativ in das Carbinol XVI vom Schmp. 62° über.

1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XVIII)

a) 10 g Carbinol XVI, 30 ccm Jodwasserstoffsäure (d=1,7) und eine Spatelspitze roter Phosphor werden 3—4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Man filtriert (Glasfritte) und destilliert die Hauptmenge der Säure ab. Dann wird mit Wasser verdünnt, stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt, bis das schwerlösliche Perjodid völlig zerlegt ist. Dann wird die Base in 5 n-Salzsäure aufgenommen, nach Zufügen von Alkali wieder in Äther getrieben, mit Wasser und etwas Bisulfitlösung gewaschen, getrocknet und destilliert: Sdp. 150°/0,25 mm, farbloses Öl, welches nach längerem Stehen kristallisiert und dann den Schmp. 31° hat. Ausb. 8,4 g = 90% d. Th. Die Base ist in allen organ. Lösungsmitteln leicht löslich. Aus Alkohol erhält man ein ausgezeichnet kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 131,5°.

$C_{22}H_{20}N_4O_7$ (452,4) Ber. C 58,40 H 4,46 N 12,38
Gef. » 58,31 » 4,39 » 11,92

Das Sulfat schmilzt bei 214° (aus Alkohol-Äther).

Zur Darstellung des Jodmethylats wird 1 g Base in 5 ccm absol. Benzol gelöst und mit überschüss. Methyljodid 4 Stdn. auf 100° erwärmt: braunes, dünnflüss. Öl,

welches beim Aufbewahren zu äußerst hygroskopischen Kristallen erstarrt; Ausb. etwa 80% d. Th.

Das Brommethylat wird gewonnen, indem man 1 g Base in absol. Toluol löst und mit 1,1 g Methylbromid 18 Stdn. auf 100° erwärmt: hellgelbes, dünnflüss. Öl, beim Anreiben kristallisierend.

Aus Aceton derbe, farblose Kristalle vom Schmp. 92°, die 1 Mol Kristallwasser enthalten; Ausb. 1,1 g = 80% d. Th.

$C_{17}H_{20}NBr \cdot H_2O$ (336,3) Ber. N 4,17 Gef. N 4,15

Kristallisiert man das Brommethylat vom Schmp. 92° aus feuchtem Methanol um, so erhält man eine zweite Form vom Schmp. 230°, die 5 Mol Kristallwasser enthält.

$C_{17}H_{20}NBr \cdot 5H_2O$ (408,3) Ber. N 3,43 Gef. N 3,39

Beide Formen des Brommethylats sind nicht hygroskopisch und in Wasser leicht löslich.

b) 5 g Carbinol XVI werden mit 1 g Palladium-Kohle und 10 ccm Tetralin in einem Metallbad 8—10 Stdn. auf 205—210° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther verdünnt, filtriert und mit 4n-Salzsäure ausgeschüttelt, alkalisch gemacht und wieder in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 4,65 g gelbliches Öl. Dieses bildet mit alkoholischer Pikrinsäure sofort ein gut kristallisiertes Pikrat, welches sich jedoch beim Umkristallisieren aus Alkohol als ein Gemisch aus dem Pikrat der Benzylbase XVIII (Schmp. 131,5°) und dem Pikrat der Benzoylbase XVII (Schmp. 160°) im Verhältnis 1 : 1 erweist.

Das ölige Basengemisch wird in der üblichen Weise nach Clemmensen reduziert. Aus der salzsauren Lösung kristallisiert beim Stehen das reine Zinkdoppelsalz in derben Kristallen, Schmp. 184°. Durch Behandlung mit Ammoniaklösung wird daraus die Benzylbase XVIII in Freiheit gesetzt. Ausbeute 72% d. Th., bezogen auf Carbinol.

1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-chlorbenzylat (XIX)

1 g Benzylbase XVIII wird mit 0,5 ccm Benzylchlorid 15 Stdn. auf 100° erwärmt. Das farblose, glasharte Reaktionsprodukt wird aus Aceton kristallisiert, Schmp. 98°, Ausb. 65% d. Th.

$C_{23}H_{24}NCl$ (349,9) Ber. N 4,00 Gef. N 3,97

1,2-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXI)

0,3 g des vorstehenden Chlorbenzylats werden in Methanol gelöst, mit 1,6 ccm n-Natronlauge versetzt und mit Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt nach 15 Min. 1 Mol, nach Ansäuern mit 3,5 ccm n-Salzsäure in weiteren 15 Min. 0,9 Mol. Das ölige Reaktionsprodukt liefert ein kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 159°, Ausb. 67% d. Th.

$C_{29}H_{30}N_4O_7$ (546,6) Ber. C 63,72 H 5,53 N 10,25
Gef. » 63,62 » 5,55 » 10,05

1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXII)

a) Die vorstehende Dibenzylbase wird in Methanol mit Palladium-Kohle-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird die entstandene sekundäre Base als Pikrat aus 40proc. Methanol isoliert. Schmp. 152°.

b) 1 g Carbinol XVI wird in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 2,5 g Natrium reduziert. Man erwärmt beim Nachlassen der Reaktion im Ölbad auf 130° und fügt noch dreimal je 3 ccm absol. Alkohol zu. Nach erfolgter Auflösung des Natriums wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und die Base destilliert: Sdp. 114°/0,3 mm, Ausb. 0,6 g dünnfl. Öl. Das Pikrat (aus 30proc. Methanol) schmilzt bei 152° und gibt mit dem unter a) dargestellten Pikrat gemischt keine Erniedrigung des Schmp.

$C_{22}H_{24}N_4O_7$ (414,4) Ber. C 57,89 H 5,31 N 12,28
Gef. » 57,93 » 5,34 » 12,12

Die freie Base gibt mit Methyljodid und Alkali in Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 177—178°. Der Misch-schmp. mit dem Jodmethylat der Base I (Schmp. 178°) zeigt keine Erniedrigung.

Morphinan (XXIII)

0,05 g der vorstehenden Base werden in 1 ccm conc. Phosphorsäure (d = 1,7) 12 Stdn. auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird wie üblich isoliert und mit Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 186° erhalten.

Das früher[3]) auf einem anderen Wege dargestellte Morphinan-pikrat schmolz bei 207°. Beim Erhitzen dieses hochschmelzenden Morphinan-pikrates beobachtet man zwischen 150 und 160° deutlich eine Verwandlung der Kristallform; ein zweiter, weniger deutlich ausgeprägter Umwandlungspunkt wird in der Nähe von 186° beobachtet; schließlich findet bei 207° das Zusammenschmelzen zu einer klaren Flüssigkeit statt.

Das bei 186° schmelzende Morphinan-pikrat zeigt ebenfalls einen Umwandlungspunkt bei 150—160°. Der Misch-Schmp. mit der bei 207° schmelzenden Form liegt im Intervall zwischen den Schmelzpunkten der reinen Komponenten.

2-Methyl-1-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (I)

a) Man löst 0,25 g des obigen, bei 92° schmelzenden Brommethylats der Benzylbase XVIII in Methanol, fügt 1,5 ccm n-Natronlauge sowie Platin-Katalysator hinzu und hydriert. Nachdem innerhalb 15 Min. 1 Mol Wasserstoff aufgenommen ist, bleibt die Reaktion praktisch stehen. Nach Ansäuern mit 3 ccm n-Schwefelsäure kommt die Hydrierung sofort wieder in Gang, wobei innerhalb 10 Min. weitere 0,85 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. Das Reaktionsprodukt wird als goldgelbes Pikrat vom Schmp. 133° in 72proc. Ausb. gewonnen.

b) 1,1 g Jodmethylat der Benzylbase XVIII werden in Methanol gelöst und nach Zusatz von 7 ccm n-Natronlauge und 1ccm Jodlösung (0,25 mg Jod) mit Platin-Katalysator hydriert. Nach 20 Min. ist das erste Mol, nach weiteren 90 Min. das zweite Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Reaktionsprodukt wird als Pikrat vom Schmp. 133° in einer Ausb. von 82% d. Th. isoliert.

Die nach beiden Methoden gewonnenen Basen sind untereinander sowie mit einem früher auf anderem Wege dargestellten Präparat[3]) identisch (Misch-Schmp. der Pikrate).

Zur Charakterisierung der „Vorstufe" I wurden noch folgende Derivate dargestellt: Nitrat, derbe Kristalle vom Schmp. 161,5° (aus Wasser), Hydrobromid, feine Nadeln vom Schmp. 194,5—195,5° (aus Alkohol-Äther) und Jodmethylat, mit Methyljodid in Methanollösung bei Zimmertemperatur: sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmp. 178°; Ausb. quantitativ. Gut löslich in Wasser und Alkohol, schwer in Aceton, unlöslich in Essigester.

3. Synthese mit Anisaldehyd

1-[α-Oxy-anisyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXV)

30 g Bromkörper X werden mit 174 ccm 0,83n äther. n-Butyl-lithium-Lösung und 21 g Anisaldehyd (ber. 19,3 g) in der gleichen Weise umgesetzt, wie es oben für den Umsatz mit Benzaldehyd beschrieben ist. Die erhaltene Carbinolbase kann auf zwei Wegen gereinigt werden:

a) Durch Destillation, Sdp. 195—198°/0,2 mm; zähes, hellgelbes Öl. Aus einem Petroläther-Äther-Gemisch kristallisiert die reine Base meistens in Prismen vom Schmp. 69°. Zuweilen erhält man auch eine andere Modifikation vom Schmp. 89—90°. Ausb. 20,9 g = 55% d. Th.

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269,3) Ber. C 75,80 H 7,11 N 5,20
Gef. » 76,00 » 6,95 » 5,31

b) Man löst die rohe Carbinolbase in der ber. Menge 4 n alkohol. Schwefelsäure und isoliert das ausgezeichnet kristallisierende Sulfat, welches bei 199° unter Rotfärbung schmilzt; Ausb. 26,5 g = 51% d. Th.

Die Carbinolbase gibt kein kristallisiertes Pikrat. Das Jodmethylat, durch Erwärmen mit überschüss. Methyljodid in Toluol gewonnen, schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 146°.

1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXVIII)

0,25 g der vorstehenden Carbinolbase werden mit Kaliumpermanganat in Aceton oxydiert. Das ölige Reaktionsprodukt liefert ein Pikrat vom Schmp. 186°; Ausb. 0,4 g. Die Zerlegung des Pikrates liefert die Ketobase als hellgelbes Öl, welches beim Anreiben erstarrt; aus Petroläther umkristallisiert Schmp. 67,5°.

$C_{17}H_{17}NO_2$ (267,3) Ber. C 76,38 H 6,41 N 5,24
Gef. » 76,17 » 6,55 » 5,76

1-[4'-Oxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXVI)

1 g Carbinolbase XXV, 3 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) und etwas roter Phosphor werden 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, mit überschüssigem Alkali versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. In die wäßrige, alkalische Lösung wird Kohlendioxyd eingeleitet und die ausgefällte Phenolbase in Chloroform aufgenommen. Nach Abdampfen des Chloroforms wird der Rückstand aus Benzol mit Tierkohle umkristallisiert; feine weiße Kristalle vom Schmp. 168°; die Ausb. beträgt 36% d. Th.

$C_{16}H_{17}NO$ (239,3) Ber. C 80,30 H 7,16 N 5,85
Gef. » 80,05 » 7,21 » 5,78

Zur Charakterisierung der Phenolbase wurden dargestellt: das Hydrochlorid vom Schmp. 236° (aus Alkohol-Äther), das Brommethylat vom Schmp. 208° (aus Methanol-Äther) und das Jodmethylat vom Schmp. 204° (Methanol-Äther).

$C_{17}H_{20}NOJ$ (381,4) Ber. N 3,67 Gef. N 3,53

1-Anisyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXVII)

a) 3,5 g Carbinolbase XXV werden in 45 ccm conc. Bromwasserstoff-Eisessig gelöst und 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. In die auf 25° erwärmte Lösung werden 12 g Zinkstaub unter Rühren in kleinen Portionen innerhalb

70—80 Min. eingetragen. Die Reaktionslösung färbt sich dabei goldgelb, dann farblos und schließlich hellgrün. Man vervollständigt die Reaktion, indem man noch weitere 30 Min. auf 50° erwärmt. Die Lösung wird vom überschüss. Zink abdekantiert, mit Wasser verdünnt, mit conc. Lauge alkalisch gemacht, ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Der ölige Rückstand wird über das Pikrat vom Schmp. 147° gereinigt; die Ausb. beträgt 77% d. Th.

$C_{23}H_{22}N_4O_8$ (482,4) Ber. C 57,26 H 4,60 N 11,61
Gef. » 57,37 » 4,57 » 11,56

b) 2,4 g Carbinolbase XXV werden mit 1 g Palladium-Kohle und 1 ccm Tetralin 2 Stdn. auf 225—230° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther versetzt, filtriert und der basische Anteil isoliert. Die Clemmensen-Reduktion dieses Basengemisches liefert wiederum eine ölige Base (1,6 g), die über das Pikrat vom Schmp. 147° gereinigt wird (Ausb. 1,6 g). Daneben wird ein zweites Pikrat vom Schmp. 154° isoliert (0,5), welches 2 Mol Kristallwasser enthält und im Misch-Schmp. mit dem Pikrat vom Schmp. 147° eine starke Erniedrigung ergibt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° (Verlust von 2 Mol H_2O) zeigt das hochschmelzende Pikrat jedoch die gleiche Bruttozusammensetzung wie das bei 147° schmelzende.

$C_{23}H_{22}N_4O_8$ (482,4) Ber. C 57,26 H 4,60 N 11,61
Gef. » 57,09 » 4,45 » 11,86

c) 0,5 g Phenolbase XXVI werden mit Diazomethan behandelt. Es entsteht quantitativ der Methyläther, der durch sein Pikrat vom Schmp. 147° identifiziert wird.

Die nach den 3 verschiedenen Methoden gewonnenen Pikrate vom Schmp. 147° sind untereinander identisch (Misch-Schmp.).

Durch Zerlegung des Pikrates erhält man die Base als farbloses Öl, das beim Anreiben kristallin erstarrt. Schmp. 39°. Die kristallisierte Base ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Das Jodmethylat wird in der üblichen Weise gewonnen. Aus Methanol-Äther bildet es hellgelbe Nadeln vom Schmp. 167,5° (Ausb. 92% d. Th.).

$C_{19}H_{22}NOJ$ (395,4) Ber. N 3,54 Gef. N 3,55

Das Chlormethylat wird aus der wäßrigen Lösung des Jodmethylats durch Umsetzung mit Silberchlorid gewonnen. Es kristallisiert nicht.

2-Methyl-1-anisyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXX)

Die katalytischen Hydrierungen der vorstehenden Jod- bzw. Chlormethylate wurden mit Platin-Katalysator in Methanol mit oder ohne Zusatz von Alkali durchgeführt. Zur Charakterisierung wurden die Hydrierungsprodukte jedesmal in die Pikrate übergeführt.

a) 0,1 g Jodmethylat + 0,7 ccm n-Natronlauge + 0,5 mg Jod: Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 2 Min. 1 Mol, nach 15 Min. 2 Mol; Pikrat Schmp. 174° (Ausb. 75%).

b) 1,15 g Chlormethylat + 8 ccm n-Natronlauge: Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 30 Min. 1 Mol, nach 180 Min. 2 Mol; Pikrat, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 173° (1,1 g = 57,5% d. Th.). Aus der Mutterlauge in geringer Menge ein zweites Pikrat vom Schmp. 205°.

c) 0,6 g Chlormethylat ohne Zusatz von Alkali: Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 4 Stdn. 1 Mol, nach 12 Stdn. 2 Mol und nach 22 Stdn. 2,5 Mol. Das Hydrierungsprodukt liefert wieder zwei verschiedene Pikrate. Neben dem bekannten Pikrat vom Schmp. 173° entsteht als Hauptprodukt das Pikrat vom Schmp. 205°, welches nach der Analyse um 3 Mol H_2 reicher ist als das Ausgangsmaterial.

$C_{24}H_{30}N_4O_8$ (502,5) Ber. C 57,36 H 6,02 N 11,15
Gef. » 57,45 » 6,02 » 11,38

Die unter a)—c) erhaltenen Pikrate vom Schmp. 173 bzw. 174° sind untereinander identisch (Misch.-Schmp.).

$C_{24}H_{32}N_4O_8$ (500,5) Ber. C 57,59 H 5,64 N 11,19
Gef. » 57,67 » 5,72 » 11,18

Die freie Oktahydrobase ist ein Öl; sie bildet ein krist. Hydrochlorid vom Schmp. 151°.

3-Oxy-N-methylmorphinan (XXXI)

0,25 g der vorstehenden öligen Oktahydrobase werden mit 2,5 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. im Ölbad auf 135° erhitzt. Die hellbraune Lösung wird mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Aus der wäßrigen alkalischen Lösung wird durch Einleiten von Kohlensäure die Phenolbase abgeschieden, in Äther aufgenommen, gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Es bleibt ein weißer amorpher Rückstand, der einige Zeit mit Äther am Rückfluß ausgekocht und dann aus verd. Alkohol umkristallisiert wird; farblose Kristalle vom Schmp. 252°; die Ausbeute beträgt 30% d. Th. Der Misch-Schmp. mit 3-Oxy-N-methylmorphinan vom Schmp. 252°, welches aus N-methylmorphinan nach O. Schnider und A. Grüssner[6]) dargestellt wird, zeigt keine Erniedrigung.

Zur Charakterisierung wurden dargestellt: das Hydrobromid vom Schmp. 200° (aus verd. HBr), der Methyläther (aus dem Hydrobromid mit Diazomethan) Schmp. 83° und das Pikrat des Methyläthers vom Schmp. 168°.

4. Substitutionsprodukte des 3-Oxy-N-methylmorphinans

2-Brom-3-oxy-N-methylmorphinan (XXXII)

1 g 3-Oxy-N-methylmorphinan-hydrobromid wird in 15 ccm Eisessig gelöst, mit 0,95 g Pyridin-hydrobromid-perbromid versetzt und die braunrote Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem die Lösung entfärbt ist, wird mit conc. Natriumcarbonat-lösung alkalisch gemacht und die Base in Äther aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt und angeimpft. Es kristallisieren 0,5 g Bromphenol in farblosen Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 190° schmelzen.

Das Bromphenol ist in Alkohol und verd. Alkali leicht löslich, mit diazotiertem p-Nitranilin erhält man einen braunroten Kupplungsfarbstoff. Zur Charakterisierung wurden dargestellt: das Hydrobromid, farblose Nadeln (aus Methanol-Äther) vom Schmp. 236—243° (unter Aufschäumen) und das Pikrat, hellgelbe Blättchen vom Schmp. 145° (aus verd. Methanol).

2-Brom-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXIII)

1 g des vorstehenden Bromphenols wird in wenig Methanol gelöst und mit überschüssg. äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 3 Stdn. wird der Äther abgedampft und die Methanollösung mit Wasser angespritzt. Es kristallisieren 0,7 g

reiner Methyläther in farblosen Prismen vom Schmp. 152,5° aus. Zum Umkristallisieren eignet sich vorzüglich Gasolin; im Hochvak. ist der Stoff bei 70° sublimierbar.

$C_{18}H_{24}NOBr$ (350,3) Ber. C 61,71 H 6,91 N 4,00
Gef. » 61,74 » 7,15 » 3,98

Das Pikrat kristallisiert aus Methanol, in welchem es sehr schwer löslich ist, in feinen hellgelben Nadeln vom Schmp. 238—239°.

2,4-Dibrom-3-oxy-N-methylmorphinan (XXXIV)

a) 2 g 3-Oxy-N-methylmorphinan-hydrobromid werden in 500 ccm Wasser gelöst und bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer wäßrigen Bromlösung versetzt, die durch Lösung von 5 g Kaliumbromid in 5 ccm Wasser + 5 g Brom und Auffüllen mit Wasser auf 100 ccm hergestellt wurde. Von dieser Lösung wären theoretisch 54 ccm (= 6 Atome Brom) erforderlich, doch benötigt man wegen des teilweise verdampfenden Broms stets einen Überschuß. Das sehr schwer lösliche, gelbe Perbromid des Bromierungsproduktes fällt quantitativ aus. Die Reaktion ist beendet, wenn eine filtrierte Probe der Reaktionslösung auf Zusatz von Brom keine Trübung mehr zeigt. Das Perbromid wird scharf abgesaugt, noch feucht in kaltem Methanol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und mit conc. Bisulfitlauge reduziert. Bei weiterem Verdünnen der Lösung mit Wasser scheidet sich das gut kristallisierende, schwer lösliche Hydrobromid aus. Nach längerem Stehen wird abgesaugt und getrocknet: farblose Nadeln vom Schmp. 215—217°. Die Ausbeute beträgt 2,5 g = 85 % d. Th.

Zur Isolierung der freien Base wird das Hydrobromid auf dem Wasserbad in Alkohol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung verdünnt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Man extrahiert mit reichlich Äther, wäscht mit Wasser, und dampft die getrocknete ätherische Lösung bis zur beginnenden Trübung ein, versetzt dann mit Methanol und verdampft den restlichen Äther: farblose, feine Kristalle, die oberhalb 210° teilweise schmelzen und bei 223—224° u. Zers. aufschäumen.

$C_{17}H_{21}NOBr_2$ (415,2) Ber. N 3,37 Gef. N 3,45

Die Base wird auch häufig in einer zweiten, niedrig schmelzenden Kristallmodifikation vom Schmp. 152—153° erhalten, wobei diese Form das eigentümliche Verhalten zeigt, daß sie nach dem Pulvern im Achatmörser wieder wie die stabile Modifikation bei 223—224° schmilzt. Die Base ist schwer löslich in Methanol und Petroläther; in verd. Alkali löst sie sich leicht. Mit diazotiertem p-Nitranilin kuppelt sie erwartungsgemäß nicht. Durch mehrstündiges Kochen mit 10proc. Na-Butylat-Lösung wird sie nicht verändert. Das Pikrat kristallisiert aus verd. Alkohol in gelben Blättchen vom Schmp. 193°.

b) 0,35 g Jodphenol XXXVI werden in 100 ccm Wasser und 2 ccm conc. Bromwasserstoff heiß gelöst und nach dem Abkühlen mit soviel Methanol versetzt, daß eine klare Lösung bleibt. Aus einer Bürette läßt man unter Rühren eine wäßrige Bromlösung (1 ccm = 0,014 g Brom) eintropfen, bis die Ausfällung des schwer löslichen Perbromids beendet ist. Es werden 30 ccm Bromlösung (entsprechend 6 Atome Brom) benötigt. Das Perbromid wird abgesaugt, in Methanol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und mit Bisulfitlösung reduziert. Die Methanol-Lösung wird mit Wasser stark verdünnt, mit Ammoniak gefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus heißem Methanol erhält man feine farblose Kristalle vom Schmp. 152—153°, identisch mit der oben beschriebenen niedrig-schmelzenden Form des Dibromphenols.

2,4-Dibrom-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXV)

1,2 g Dibromphenol XXXIV werden in 5 ccm Methanol suspendiert, durch Zufügen der ber. Menge 0,1n-methanolischer Salzsäure in Lösung gebracht und mit

überschüss. äther. Diazomethan versetzt. Nach 12 Stdn. wird die filtrierte Lösung mit reichlich Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung zuerst mit 2n-Lauge und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Methylierungsprodukt ist ölig. Die Ausbeute quantitativ. Das Pikrat schmilzt bei 190°; es ist leicht löslich in Alkohol.

2-Jod-3-oxy-N-methylmorphinan (XXXVI)

5 g 3-Oxy-N-methylmorphinan werden in 150 ccm 2n-Natronlauge gelöst und mit 250 ccm Wasser verdünnt. Unter Rühren wird eine Jodlösung eingetropft, die durch Lösen von 5 g Kaliumjodid in 5 ccm Wasser + 5 g Jod und Verdünnen mit Wasser auf 400 ccm hergestellt wurde. Nach beendetem Eintropfen wird noch 15 Min. gerührt und dann durch Einleiten von Kohlensäure die Base ausgefällt. Man erhält einen amorphen, jedoch gut filtrierbaren Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser alkalifrei gewaschen wird. Das feuchte Rohprodukt wird in 125 ccm Methanol aufgeschlämmt, wobei Auflösung und Kristallisation erfolgt. Nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Farbloses feines Kristallisat vom Schmp. 196°. Die Ausbeute beträgt 6,3 g = 85% d. Th.

$C_{17}H_{22}NOJ$ (383,3) Ber. C 53,27 H 5,79 N 3,66 J 33,12[15])
Gef. » 53,37 » 6,22 » 3,50 » 33,10

Die Base ist in verd. Alkali leicht löslich, kuppelt mit diazotiertem p-Nitranilin zu einem rotbraunen, sehr schwer löslichen Farbstoff und gibt mit Äthyl-isoformanilid erhitzt eine tiefrote Schmelze[16]). Zu ihrer Charakterisierung wurden dargestellt das Hydrochlorid, aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 223—224°,

$C_{17}H_{23}NOJCl$ (419,7) Ber. N 3,34 Gef. N 3,25

das Hydrobromid, aus Alkohol-Äther, Schmp. 223°, sowie das Pikrat, aus verd. Alkohol gelbe Blättchen vom Schmp. 162—168°.

0,1 g Jodphenol werden mit 1 g Bariumhydroxyd, 2 ccm Wasser und wenig Cu-Bronze im Autoklaven 12 Stdn. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit verd. Schwefelsäure versetzt, vom Bariumsulfat abfiltriert, das Filtrat mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen wird aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 245°. Der Stoff ist frei von Halogen und zeigt mit 3-Oxy-N-methylmorphinan gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

2-Jod-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXVII)

2 g des vorstehenden Jodphenols werden in Methanol gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 6 Stdn. wird das Filtrat eingeengt und angeimpft: 1,4 g farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 178,5° besitzen.

$C_{18}H_{24}NOJ$ (397,3) Ber. C 54,41 H 6,09 N 3,53
Gef. » 54,35 » 5,97 » 3,33

Das Pikrat (aus Alkohol) schmilzt bei 238°.

Die Mutterlauge wird in Äther aufgenommen, zuerst mit Wasser, dann mit 2n-Alkali und wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man ein farbloses, nicht kristallisierendes Öl (0,5 g). Mit alkohol. Pikrinsäure erhält

[15]) Die Jodbestimmung wurde ausgeführt nach der Methode von G. R. Clark und J. H. Jones. J. Assoc. Offical Agr. Chem. 25, 755 (1942).

[16]) Charakteristisch für aktiven Wasserstoff in *ortho-* oder *para*-Stellung zu einer phenolischen Hydroxylgruppe, vgl. E. B. Knott, Soc. 1947, 976.

man daraus ein gut kristallisierendes Pikrat, welches sich jedoch beim Umkristallisieren aus Alkohol als ein Gemisch erweist, aus dem das hellgelbe Pikrat des oben beschriebenen Methyläthers vom Schmp. 238°, ein dunkelgelbes Pikrat vom Schmp. 176° und ein rubinrotes Pikrat vom Schmp. 187° isoliert wurden. Die beiden Nebenprodukte wurden bisher nicht näher untersucht.

2-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXVIII)

400 mg des vorstehenden Jod-methyläthers werden in absol. Äther auf dem Wasserbad in Lösung gebracht, mit 5 ccm 1n äther. n-Butyl-lithium-Lösung (5 Äquiv.) versetzt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird in die Lösung reiner Sauerstoff eingeleitet und 12 Stdn. stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wird mit 2n-Schwefelsäure zerlegt, ausgeäthert, die saure Lösung mit 2n-Natronlauge alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Die Ätherlösung wird gewaschen, getrocknet und abdestilliert, der Rückstand ist ein farbloses Öl (11 mg). Es gelingt nicht, das Öl zur Kristallisation zu bringen. Mit alkoholischer Pikrinsäure fällt erst nach tagelangem Stehen ein Pikrat, welches aus Alkohol umkristallisiert den Schmp. 154° zeigt. Der Misch.-Schmp. mit 3-Methoxy-N-methylmorphinan-pikrat vom Schmp. 167° liegt zwischen 159—167°.

Die wäßrige alkalische Lösung wird wieder angesäuert, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Chloroforms bleibt ein kristalliner Rückstand, der mit wenig Petroläther angerieben wird; feines Kristallpulver vom Schmp. 187—188°; die Ausbeute beträgt 125 mg = 43% d. Th. Die Phenolbase ist in Äther und Petroläther schwer löslich. Zum Umkristallisieren eignet sich am besten trockenes Aceton, aus dem man die Base in derben Blöcken vom Schmp. 189° erhält.

$C_{18}H_{25}NO_2$ (287,4) Ber. C 75,22 H 8,77 N 4,87
Gef. » 75,53 » 9,10 » 4,78

Die Phenolbase löst sich glatt in kaltem 2n-Alkali, mit diazotiertem p-Nitranilin kuppelt sie zu einem braunroten Azofarbstoff, sie gibt kein kristallisiertes Pikrat. Die Prüfung auf Halogen sowie der Farbtest nach Gibbs ist negativ.

2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan (XXXIX)

0,1 g des vorstehenden Phenols werden in Methanol gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 3 Std. wird die Reaktionslösung zur Entfernung des Methanols mit Wasser gewaschen, mit 2n-Alkali ausgeschüttelt und erneut mit Wasser gewaschen. Die äther. Lösung hinterläßt beim Abdampfen einen öligen Rückstand, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man ein hellgelbes Pikrat in filzigen Nadeln vom Schmp. 211°. Gelegentlich findet man auch eine Kristallform vom Schmp. 185°. Der Misch-Schmp. der beiden Formen liegt bei 211°.

$C_{25}H_{30}N_4O_9$ (530,5) Ber. C 56,60 H 6,70 N 10,56
Gef. » 56,88 » 6,33 » 10,65

Das Jodmethylat hat den Schmp. 237° (aus Wasser).

2,3-Dioxy-N-methylmorphinan

0,2 g des vorstehenden öligen Dimethyläthers werden mit 2 ccm conc. Bromwasserstoffsäure versetzt und unter Einleiten von Stickstoff 2½ Stdn. auf 130° erhitzt. Die schwach rötlich gefärbte Lösung wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt und längere Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Es fällt ein in schönen

Nadeln kristallisierendes Hydrobromid vom Schmp. 246° aus; die Ausbeute ist 0,2 g = 85% d. Th.

$C_{17}H_{24}NO_2Br$ (354,3) Ber. C 57,63 H 6,83
Gef. » 57,45 » 6,84

Zur Darstellung der freien Base wird die wäßrige Lösung des Hydrobromids mit Bicarbonatlösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der eingeengten Ätherlösung erscheinen farblose Prismen, die aus Aceton umkristallisiert bei 139° schmelzen.

5. Synthese mit Isovanillin

1-[α-Oxy-3'-benzoxy-4'-methoxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XL)

28,3 g Bromkörper X werden mit 137,5 ccm (ber. 125 ccm) 1,07 n-äther. n-Butyllithium-Lösung und 36 g (ber. 32,3 g) Benzylisovanillin in der gleichen Weise umgesetzt, wie es oben für den Umsatz mit Benzaldehyd beschrieben wurde. Die Isolierung der Carbinolbase erfolgt am besten über das Hydrochlorid, in dem man die äther. Lösung des Reaktionsproduktes zweimal mit Wasser wäscht und dann mit 4n-Salzsäure ausschüttelt. Aus der salzsauren Lösung fällt beim Verdünnen mit Wasser das schwerlösliche Hydrochlorid aus, welches nach 24 Stdn. abgesaugt werden. Die Ausbeute beträgt 26,2 g. Aus der Mutterlauge werden noch 2,5 g Hydrochlorid isoliert, so daß die Gesamtausbeute an rohem Hydrochlorid 28,7 g = 53% d. Th. beträgt. Zur Reinigung kristallisiert man am besten aus Alkohol unter Zusatz von Äther um: farblose Nadeln vom Schmp. 177,5°.

$C_{24}H_{26}NO_3Cl$ (411,9) Ber. C 69,98 H 6,63 N 3,40
Gef. » 70,32 » 6,73 » 3,68

Die freie Base kristallisiert aus Äther-Petroläther (2 : 1) in Prismen vom Schmp. 85—87°.

$C_{24}H_{25}NO_3$ (375,5) Ber. C 76,76 H 6,73 N 3,73
Gef. » 76,78 » 6,73 » 3,63

1-[α-Oxy-isovanillyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLI)

1 g Hydrochlorid des Carbinols XL wird in methanolischer Lösung mit Palladium-Kohle-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme ist etwas größer als die theoretisch berechnete. Das Filtrat wird eingeengt, mit Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht und die Phenolbase mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterläßt nach dem Abdampfen einen kristallisierten Rückstand, der, in wenig heißem Alkohol gelöst, mit der 5fachen Menge Äther versetzt, in farblosen, derben Kristallen vom Schmp. 179° kristallisiert. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Die Phenolbase ist in 2n-Alkali leicht löslich. Mit Gibbs-Reagenz erhält man eine intensiv blaue Färbung.

1-Isovanillyl-5,6,7.8-tetrahydro-isochinolin (XLII)

10 g Carbinol XL werden mit 140 ccm Bromwasserstoff-Eisessig übergossen und unter gelegentlichem Umschütteln 48 Stdn. bis zur völligen Lösung stehengelassen. In die dunkelrote Lösung werden unter heftigem Rühren innerhalb 1½ Stdn. 15 g Zinkstaub eingetragen, wobei durch Kühlen mit kaltem Wasser die Temperatur zwischen 18 und 20° gehalten wird. Gegen Ende der Reaktion fällt ein Zinkdoppelsalz aus, welches beim Verdünnen mit Wasser und gelindem Erwärmen wieder in

Lösung geht. Man filtriert vom überschüss. Zinkstaub ab, versetzt die mit Eis gekühlte Lösung mit conc. Ammoniak und schüttelt die Base mit Chloroform aus. Aus der eingeengten Chloroformlösung kristallisieren 4 g Base, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 205° schmelzen.

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269,3) Ber. C 75,81 H 7,11
Gef. » 76,10 » 7,22

Die Isovanillylbase ist in verd. Alkali leicht löslich. Mit Gibbs-Reagenz zeigt sie eine tiefe Blaufärbung. Der Methyläther, der durch Methylieren mit Diazomethan gewonnen wurde, gibt mit alkoholischer Pikrinsäure ein orangefarbenes Pikrat vom Schmp. 174°. Die Mischprobe dieses Pikrates mit dem Pikrat der weiter unten beschriebenen Veratrylbase zeigt keine Erniedrigung.

Das Jodmethylat der Phenolbase ist katalytisch nicht hydrierbar.

1-[3'-Acetoxy-4'-methoxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLIII)

4,9 g der obigen Isovanillylbase werden in 10 ccm Pyridin und 3,2 ccm Essigsäureanhydrid durch Verreiben in Lösung gebracht. Nach 24stdg. Stehen wird i. V. stark eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 2n-Sodalösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers verbleiben 5,4 g öliger Rückstand, der beim Anreiben kristallin erstarrt. Aus Petroläther erhält man farblose derbe Kristalle vom Schmp. 74°; Ausbeute 90% d. Th.

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311,4) Ber. C 73,29 H 6,80 N 4,50
Gef. » 73,36 » 7,00 » 4,71

Das Pikrat aus Benzol hat den Schmp. 118°.

Das Jodmethylat, aus absol. Benzol und überschüss. Methyljodid in der üblichen Weise gewonnen, kristallisiert beim Anreiben mit absol. Äther. Die Kristalle sind sehr hygroskopisch.

Katalytische Hydrierung (Pavinkörper XLV)

Das Jodmethylat aus 4,6 g der vorstehenden Acetylverbindung wird in 170 ccm Methanol gelöst und nach Zufügen von 24 ccm 2n-Natronlauge und 5 mg Jod mit 0,5 g Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 1 Mol. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Methanol i. V. entfernt und in die alkalische Lösung Kohlendioxyd eingeleitet. Dabei fallen 2,8 g kristallisierte Phenolbase aus. Beim Umkristallisieren aus verd. Methanol erhält man farblose Prismen vom Schmp. 202°; die Ausbeute beträgt 78% d. Th.

$C_{18}H_{23}NO_2$ (285,4) Ber. C 75,76 H 8,13 N 4,91
Gef. » 75,72 » 8,13 » 4,84

Die Base ist in 2n-Natronlauge leicht löslich. Sie ist weder in neutraler noch in saurer Lösung katalytisch hydrierbar. Mit Gibbs-Reagenz zeigt sie eine weinrote Färbung, ein Zeichen, daß die *para*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe besetzt ist.

Der Methyläther ist ein hellgelbes zähes Öl. Aus Alkohol bildet er ein hellgelbes Pikrat vom Schmp. 219,5°.

$C_{25}H_{28}N_4O_9$ (528,5) Ber. N 10,60 Gef. N 10,77

Das Jodmethylat des Methyläthers kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 268°. Es wird durch Erhitzen mit wäßrigem Alkali nicht angegriffen.

$C_{20}H_{26}NO_2J$ (441,4) Ber. N 3,17 Gef. 3,15

Hofmannscher Abbau des Pavinkörpers XLVI

0,65 g des vorstehenden Methyläther-Jodmethylats werden in heißem Wasser gelöst und mit der ber. Menge frisch gefälltem Silberoxyd 1 Stde. geschüttelt. Die filtrierte Lösung wird i. V. eingedampft und der ölige Rückstand von 110° auf 145° ansteigend bei 12 mm 2½ Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Man erhält 0,45 g Desbase als farbloses Öl; Ausbeute 91% d. Th.

Bei gelindem Erwärmen der Desbase in Methanol mit überschüssigem Methyljodid kristallisiert sofort Tetramethyl-ammoniumjodid aus.

6. Synthese mit Veratrumaldehyd

1-[a-Oxy-veratryl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLVII)

60 g Bromkörper X werden mit 240 ccm äther. n-Butyl-lithium-Lösung (entspr. 2 g Lithium) und 50 g Veratrumaldehyd in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Zur Isolierung der Carbinolbase verfährt man hier am besten wie folgt: Die getrocknete äther. Lösung des Basengemisches wird nach dem Einengen auf 170 ccm in Eis gestellt, worauf nach Verlauf einer Stde. 50 g Carbinol auskristallisieren. Zur Reinigung wird in 85 ccm Äther suspendiert, einige Zeit auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht und mit Eis gekühlt. Man erhält so 36 g farblose Nadeln vom Schmp. 90°. Die vereinigten äther. Mutterlaugen werden abgedampft und i. V. destilliert. Sdp. 198—200°/0,03 mm, dickflüssiges, gelbes Öl, Ausb. 17 g (der Vorlauf enthält *Bz*-Tetrahydro-isochinolin). Die Hauptfraktion wird in 150 ccm Äther gelöst. Sie gibt nach Animpfen und Kühlen weitere 9,2 g Carbinol vom Schmp. 90°. Die Gesamtausbeute an reinem Carbinol ist daher 45,2 g = 54% d. Th.

Zur Analyse wird aus Äther-Petroläther umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 91°.

$C_{19}H_{21}NO_3$ (299,4) Ber. C 72,22 H 7,07 N 4,68
Gef. » 72,19 » 7,23 » 4,76

Das Carbinol bildet kein kristallisiertes Pikrat. Das Sulfat kristallisiert aus Alkohol-Äther in Nadeln vom Schmp. 185°.

Das Jodmethylat bildet sich beim Erwärmen mit Jodmethyl in Methanol auf 100°. Beim Kühlen in Eis kristallisiert es in farblosen Blättchen vom Schmp. 163°. Die Ausb. beträgt 83% d. Th.

$C_{19}H_{24}NO_3J$ (441,3) Ber. N 3,17 Gef. 3,27

1-Veratroyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLIX)

0,5 g des vorstehenden Carbinols werden mit der ber. Menge Kaliumpermanganat in trockenem Aceton bei Raumtemperatur oxydiert. Die entfärbte Lösung wird filtriert, das Aceton abgedampft und der ölige Rückstand mit wenig Alkohol angerieben. Das leicht grünlich gefärbte Kristallisat wird einmal aus Alkohol umkristallisiert: farblose Prismen vom Schmp. 131°.

$C_{19}H_{19}NO_3$ (297,3) Ber. C 72,71 H 6,44 N 4,71
Gef. » 72,66 » 6,49 » 4,94

Mit alkoholischer Pikrinsäure fällt ein hellgelbes Pikrat vom Schmp. 105°. Im Licht wandelt sich diese hellgelbe Modifikation nach wenigen Stunden in eine orange gefärbte, stabile Modifikation vom Schmp. 155° um.

1-Veratryl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (L)

a) In einem Dreihalskolben mit Rührer und Thermometer werden 20 g Carbinol XLVII in 150 ccm HBr-Eisessig gelöst und 24 Stdn. stehengelassen. Die Lösung wird dann auf 25° erwärmt und im Verlauf von 2 Stdn. unter Rühren mit 15 g Zinkstaub versetzt. Die Temperatur muß dabei zwischen 25 und 30° gehalten werden. Gegen Ende der Reaktion fällt ein kristallisiertes Zinkdoppelsalz aus, welches durch Verdünnen mit Wasser und Erwärmen wieder in Lösung gebracht wird. Man filtriert von dem überschüss. Zinkstaub ab und versetzt unter Kühlen mit conc. Ammoniak. Nach einigem Stehen wird von der ölig abgeschiedenen Base abgetrennt und die wäßrige Schicht zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die abgetrennte ölige Base und die Chloroform-Auszüge werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhält man 18 g Rohbase, die man über das Pikrat reinigt. Aus Alkohol kristallisiert, bildet das Pikrat meistens orangefarbene, derbe Prismen vom Schmp. 174°. Häufig erhält man auch eine instabile Modifikation in hellgelben, büscheligen Nadeln, deren Schmp. bei schneller Steigerung der Temperatur bei 143° liegt, bei langsamem Erhitzen erfolgt ab 130° die Umwandlung in die stabile Modifikation. Ausb. 29 g = 83% d. Th.

$C_{24}H_{24}N_4O_9$ (512,5) Ber. C 56,25 H 4,72 N 10,93
Gef. » 56,41 » 4,91 » 10,84

Die freie Base liefert beim Destillieren ein hellgelbes, dickes Öl vom Sdp. 195°/0,03 mm. Aus Petroläther kristallisiert sie in farblosen Prismen vom Schmp. 66°.

$C_{18}H_{21}NO_2$ (283,4) Ber. C 76,34 H 7,24 N 4,99
Gef. » 76,29 » 7,47 » 4,94

Das Hydrochlorid schmilzt bei 203° (aus Alkohol-Äther).

Das Jodmethylat wird in der üblichen Weise mit Methyljodid in absol. Benzol bei 100° gewonnen. Es scheidet sich dabei quantitativ als dickes dunkles Öl ab. Die unter absol. Äther erhältlichen Kristalle zerfließen an der Luft.

Das Brommethylat kristallisiert unter absol. Äther. Das Material zerfließt an der Luft, kristallisiert aber nach einigem Stehen wieder durch. Aus Aceton-Essigester umkristallisiert erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 55°, die beim Trocknen im Hochvak. 3 Mol Kristallwasser verlieren.

$C_{19}H_{24}NO_2Br$ (378,3) Ber. C 60,32 H 6,40 N 3,70
Gef. » 60,37 » 6,55 » 3,66

Gelegentlich erhält man auch eine wasserärmere Form mit 1 Mol Kristallwasser, die bei 107° schmilzt. Beide Formen des Brommethylats sind ineinander überführbar.

Das Methylsulfat, welches sich leicht beim Vermischen der Base mit Dimethylsulfat unter Selbsterwärmung bildet, ist ölig.

b) 5 g Carbinol XLVII werden mit 5 ccm Tetralin und 0,5 g Palladium-Kohle im Metallbad 1 Stde. auf 200—220° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, filtriert und die basischen Anteile mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsauren Auszüge werden alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung nach dem Waschen und Trocknen abgedampft. Der ölige Rückstand wiegt 4,6 g. Mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man sofort ein gut kristallisiertes Pikrat, welches sich beim Umkristallisieren aus Aceton als ein Gemisch aus gleichen Teilen Veratryl-Base-Pikrat (Schmp. 173°) und Veratroyl-Base-Pikrat (Schmp. 155°) erweist.

Zur präparativen Darstellung der Veratrylbase reduziert man das ölige Rohprodukt nach Clemmensen. Die Ausbeute beträgt 85% d. Th., bezogen auf das Carbinol.

c) 2,2 g Carbinol XLVII werden in 30 ccm conc .Salzsäure gelöst und unter Einleiten von Salzsäuregas und Rühren auf dem Wasserbad mit 6 g geraspeltem Zink reduziert. Nachdem das Zink verbraucht ist, wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, mit starker Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 1,7 g farbloses Öl, welches in wenig Äther-Petroläther gelöst nach Animpfen und Kühlen 0,05 g Ausgangsmaterial zurückliefert. Die eingeengte Mutterlauge gibt mit alkoholischer Pikrinsäure 0,8 g Pikrat vom Schmp. 173°.

Die nach den verschiedenen Reduktionsmethoden erhaltenen Pikrate erweisen sich bei der Mischprobe als identisch.

1-[3',4'-Dioxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin

0,5 g Veratrylbase werden mit 5 ccm 48proc. Bromwasserstoff 2 Stdn. im Ölbad auf 130° erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisiert das Hydrobromid in Nadeln vom Schmp. 145°.

$C_{16}H_{18}NO_2Br$ (336,2) Ber. N 4,17; Gef. 4,14

1-Veratryl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XLVIII)

1 g Carbinol XLVII wird in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 1,5 g Natrium reduziert. Zur völligen Umsetzung werden noch dreimal 2 ccm absol. Alkohol zugefügt und im Ölbad bis auf 130° erhitzt. Nachdem alles Natrium verbraucht ist, wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und destilliert. Sdp. 165°/0,01 mm; hellgelbes Öl, Ausb. 0,7 g. Mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man nach mehrmaligem Umkristallisieren ein Pikrat in sternförmig gruppierten Nadeln vom Schmp. 214—216°, die Ausb. beträgt 0,35 g.

$C_{24}H_{28}N_4O_9$ (516,5) Ber. C 55,81 H 5,74 N 10,85
Gef. » 55,99 » 5,80 » 10,78

Katalytische Hydrierung des Carbinols XLVII mit Cu-Chromit

45 g Carbinol werden in 200 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 5 g Cu-Chromit-Katalysator bei 200° und 230 Atm. 3 Stdn. hydriert. Die Lösung, in der üblichen Weise aufgearbeitet, liefert 35 g Ausgangsmaterial zurück. Die basische Fraktion enthält in geringer Menge ein farbloses, dünnflüssiges Öl vom Sdp. 110°/15 mm, welches aus Äther das Pikrat des N-Äthyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolins in hellgelben Nadeln vom Schmp. 133° liefert.

$C_{17}H_{22}N_4O_7$ (394,4) Ber. C 51,77 H 5,63 N 14,21
Gef. » 51,62 » 5,33 » 14,22

2-Methyl-1-veratryl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (LII)

a) 4 g Brommethylat der Veratrylbase L werden in 100 ccm Methanol gelöst, mit 12,5 ccm (ber. 7,5 ccm) 2n-Natronlauge versetzt und mit 0,2 g Platin-Katalysator hydriert. Das erste Mol Wasserstoff wird sehr schnell aufgenommen, danach bleibt die Hydrierung stehen. Nach Ansäuern mit 4 ccm conc. Salzsäure ist der Wasserstoffverbrauch zunächst wieder sehr lebhaft, doch ist die Hydrierung bereits nach Aufnahme von einem weiteren halben Mol Wasserstoff beendet. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, die Hauptmenge des Methanols abgedampft und die Base wie üblich isoliert. Mit alkoholischer Pikrinsäure werden 2,8 g Pikrat erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 143,5° schmelzen.

b) 9,35 g Veratrylbase L werden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 2,5 ccm (ber. 2,05 ccm) Methyljodid im Rohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Die hellbraune Lösung wird auf dem Wasserbad von überschüss. Methyljodid befreit, mit 150 ccm Methanol, einer Lösung von 50 mg Jod in 50 ccm Methanol und 50 ccm 2n-Natronlauge versetzt und dann mit 1 g Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme des ersten Mols Wasserstoff erfolgt innerhalb 10 Min., dann wird die Aufnahme langsamer und ist nach 3 Stdn. mit wenig mehr als 2 Mol Wasserstoff beendet. Die Lösung wird filtriert, mit 2n-Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion angesäuert und das Methanol i. V. abdestilliert. Der Rückstand wird alkalisch gemacht, ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und destilliert. Sdp. 166°/0,2 mm, hellgelbes, gegen Luttsauerstoff empfindliches Öl. Die Ausb. beträgt 8,55 g = 87% d. Th. Mit alkoholischer Pikrinsäure fällt ein orangefarbenes Pikrat vom Schmp. 143,5—145° (bei 147° klar geschmolzen). Der Misch-Schmp. mit dem oben unter a) isolierten Pikrat zeigt keine Erniedrigung.

$C_{25}H_{30}N_4O_9$ (530,5) Ber. C 56,60. H 5,70
Gef. » 56,64 » 5,70

Aus der Mutterlauge des Pikrates läßt sich in geringer Menge das in gelben Drusen kristallisierende Pikrat des 2-Methyl-1-veratryl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-isochinolins (LIII) vom Schmp. 182° isolieren.

$C_{25}H_{32}N_4O_9$ (532,5) Ber. C 56,39 H 6,06 N 10,50
Gef. » 56,36 » 6,03 » 10,56

Hofmannscher Abbau der Hydrierungsprodukte

a) Das Jodmethylat der Vorstufe LII bildet sich in absol. Benzol mit Methyljodid durch gelindes Erwärmen. Aus Methanol + Äther umkristallisiert fällt es in feinen, farblosen Kristallen vom Schmp. 185°, die Ausb. ist quantitativ.

0,15 g Jodmethylat werden mit 5 ccm 10proc. Kalilauge 15 Min. gekocht. Die ölige Desbase (LV) (80 mg) wird in Methanol gelöst mit Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt, es werden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Aus dem stark eingeengten Filtrat fällt mit alkoholischer Pikrinsäure das Pikrat der Tetrahydro-Desbase LVI in hellgelben Nadeln vom Schmp. 130°.

$C_{26}H_{36}N_4O_9$ (548,6) Ber. C 56,92 H 6,62
Gef. » 56,77 » 6,65

b) Das Jodmethylat der Decahydrobase LIII wird in gleicher Weise wie oben gewonnen; aus Alkohol + Äther umkristallisiert bildet es Nadeln vom Schmp. 202°.

$C_{20}H_{32}NO_2J$ (445,4) Ber. C 53,93 H 7,24 N 3,14
Gef. » 54,13 » 7,26 » 2,97

0,3 g Jodmethylat werden in heißem Wasser gelöst und mit der ber. Menge frisch gefälltem Silberoxyd 1 Stde. geschüttelt. Das Filtrat wird i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand im Ölbad 3 Stdn. auf 110—145° ansteigend erhitzt. Die Desbase LIV wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand (150 mg) wird in Methanol gelöst mit Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt, die Wasserstoffaufnahme beträgt 1 Mol. Das stark eingeengte Filtrat gibt mit alkoholischer Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 130°. Dieses zeigt mit dem unter a) beschriebenen Pikrat gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan (d,l-Tetrahydro-desoxycodein)

a) 2,9 g Veratryl-Vorstufe LII werden in 40 ccm conc. Salzsäure gelöst und unter Einleiten von HCl 10 Stdn. auf 120° (Bad) erhitzt. Man ver-

dünnt mit Wasser, macht mit conc. Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen. mit verd. Natronlauge alle phenolischen Anteile entfernt, erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ist ein hellgelbes Öl (0,2 g), welches nach dem Destillieren i. V. (120°/0,01 mm) und Anreiben mit feuchtem Aceton kristallisiert.

b) 5,3 g Veratryl-Vorstufe werden in 50 ccm 48proc. HBr gelöst und 7 Stdn. unter Durchleiten von reinem Stickstoff im Ölbad auf 130° erhitzt. Beim Versetzen mit Wasser fällt anfangs 2,3-Dioxy-N-methylmorphinan-hydrobromid vom Schmp. 248° teilweise aus. Man verdünnt mit mehr Wasser bis zur klaren Lösung und fällt das Gemisch der Phenolbasen mit Sodalösung. Der amorphe Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet, in wenig Methanol gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach längerem Stehen werden die immer noch vorhandenen phenolischen Anteile durch Schütteln mit Alkali entfernt. Man dampft dann den Äther ab, destilliert das zurückbleibende Öl i. V. (125°/0,05 mm), löst in Alkohol und versetzt mit Pikrinsäure. Es fallen 1,9 g Pikrat vom Schmp. 211° aus, welche durch Mischprobe mit 2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan-pikrat (XXXIX) identifiziert werden. Man befreit die Mutterlauge von der überschüssigen Pikrinsäure und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, welches wie oben durch Destillation i. V. (120°/0,01 mm) und Anreiben mit feuchtem Aceton zur Kristallisation (0,15 g) gebracht wird.

Der nach beiden Verfahren erhaltene Stoff kann durch Umkristallisieren aus Gasolin, Alkohol oder Aceton gereinigt werden. Aus Aceton erhält man charakteristische, sechseckige schwere Tafeln, die bei etwa 123° sintern, bei 127—130° schmelzen und bei 135° Gasbläschen abspalten. Die Mischprobe mit d,l-Tetrahydro-desoxycodein ergibt keine Depression.

$C_{18}H_{25}NO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (296,4) Ber. C 72,94 H 8,84 N 4,73
Gef. » 72,87 » 9,03 » 4,65

Eine Probe des Racemats gibt mit der äquivalenten Menge d-Weinsäure versetzt aus Dioxan nach dem Animpfen mit l-Tetrahydro-desoxycodein-tartrat Kristalle, die bei 110° unter Aufschäumen schmelzen. Das Salz enthält 1 Mol Dioxan; es ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol.

$C_{26}H_{39}NO_{10}$ (525,6) Ber. C 59,41 H 7,48 N 2,67
Gef. » 59,07 » 7,40 » 2,73

Bei der Zerlegung des Tartrates wird reines l-Tetrahydro-desoxycodein erhalten.

Über einige farbige Kohlenwasserstoffe aus Steinkohlenteerpech

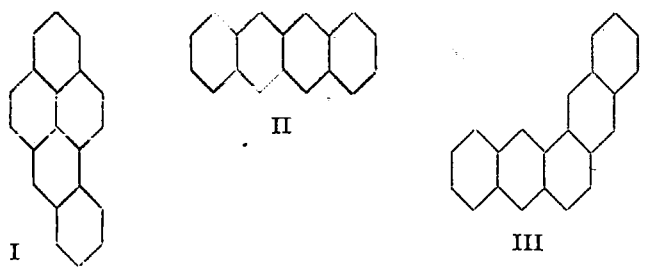
Von *Heinrich Wieland* und *Walter Müller*)*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayrischen Akademie der Wissenschaften zu München)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingegangen am 20. Juni 1949)

Mit Hilfe der Methode der chromatographischen Adsorption ist es schon vor Jahren gelungen, einige vorher unbekannte Kohlenwasserstoffe des Steinkohlenpechs abzutrennen. So isolierten I. W. Cook, Hewett und Hieger[1]) bei der Suche nach den krebserregenden Bestandteilen des Teerpechs das blaßgelbe, mit dieser Eigenschaft ausgestattete *3,4-Benzpyren* (I), Winterstein und seine Mitarbeiter[2]) haben die Beobachtung, daß die Verstärkung des ungesättigten Charakters in hochkondensierten aromatischen Kohlenwasserstoffen nicht nur deren Farbe vertieft, sondern gleichzeitig auch die Adsorptionsfähigkeit steigert, dazu benützt, um die „chrysogenen" Begleiter der farblosen Kohlenwasserstoffe Anthracen, Pyren und Chrysen von diesen zu entfernen und als *Tetracen* (II) bzw. *Pentaphen* (III) zu charakterisieren.



I II III

Die vorliegende Untersuchung wurde in der Absicht begonnen, über die höhermolekularen Anteile des Pechs, die für seine tiefe Farbe verantwortlich sind, mehr zu erfahren, als bisher bekannt ist.

Nach den wichtigen Untersuchungen von E. Clar[3]) ist die lineare Anellierung bei polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen („Acene") im Gegensatz zu der angularen („Phene") mit stärker zunehmender Farbvertiefung verbunden. Gleichzeitig steigert sich die Neigung der Kohlenwasserstoffe zur Autoxydation. Die dunkeln Pro-

*) Dissertation Universität München 1943.

[1]) Chem. Soc. 1933, 395.

[2]) Naturw. 22, 237 (1933); H. 230, 146, 158 (1933).

[3]) E. Clar, Aromatische Kohlenwasserstoffe. Berlin 1941.

dukte, die dabei aus den höheren Gliedern entstehen, werden wohl die tiefe Farbe des Teerpechs mitbedingen. Man kann vermuten, daß die Acene, vernetzt durch angulare Anellierung, eine kernhomologe Reihe bilden, deren Bestandteile mit zunehmender Ringzahl ihre Farbe vertiefen und die mit dem elementaren Kohlenstoff (Graphit) abschließt.

Zur Prüfung dieser Fragen müßte frisch gewonnener Steinkohlenteer verarbeitet werden, wie er zur Zeit des Beginns dieser Untersuchung (1940) nicht zur Verfügung stand. Man mußte sich deshalb darauf beschränken, vorerst ein geeignetes Verfahren zur Aufteilung des überaus mannigfaltig zusammengesetzten Materials zu finden. Dabei wurden neben einigen im Teerpech bisher nicht aufgefundenen Kohlenwasserstoffen auch einige anscheinend überhaupt noch nicht beschriebene von gelber bis roter Farbe isoliert. Die Arbeit konnte nur bis zu diesem vorbereitenden Stadium geführt werden; durch äußere Umstände ist ihre Fortsetzung unmöglich geworden.

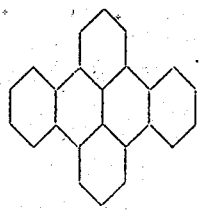
Durch Anwendung verschiedener Lösungsmittel (Petroläther, Methanol, Äther, Aceton, Benzol) ließen sich gut $^2/_3$ des Pechs in Lösung bringen. Um eine gleichmäßige und vollständige Extraktion zu erreichen, hatte man dafür zu sorgen, daß das Extraktionsgut auch in der Wärme pulvrig blieb und nicht verklebte. Bei der Adsorption an Tonerde konnte man die farblosen Kohlenwasserstoffe, die nicht näher untersucht wurden, in der Hauptsache Pyren und Chrysen, beseitigen. Mit den umständlichen Methoden, wie sie im Versuchsteil beschrieben sind, wurden bei der Verarbeitung zweier Ansätze von 1000 und 700 g Pech die nachstehenden Kohlenwasserstoffe als bisher unbekannte Bestandteile des Steinkohlenteerpechs festgestellt:

1. Ein *orangegelber Kohlenwasserstoff* vom Schmp. 351—353°. Nach seiner Analyse sind Formeln wie $C_{24}H_{14}$, $C_{28}H_{16}$ oder $C_{32}H_{18}$ möglich. Das Molekulargewicht konnte nicht festgestellt werden. Für das synthetisch dargestellte 1,2-6,7-Dibenzpyren (IV) $C_{24}H_{14}$[4]) ist der Schmp. mit 353—355° angegeben. Wegen der viel tieferen Farbe des Kohlenwasserstoffs aus Teerpech — die Kristalle von Dibenzpyren besitzen nur schwach gelblichen Schimmer — und auch wegen der ganz verschiedenen Kristallform ist die Identität der beiden Verbindungen ausgeschlossen. Zu einer weiteren Untersuchung hat das Material nicht ausgereicht.

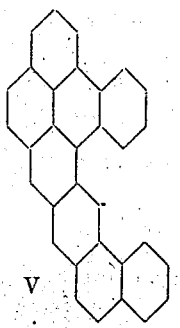
   Die Lösungen des anscheinend neuen Kohlenwasserstoffs zeigen starke grünblaue Fluoreszenz, das Pikrat kristallisiert in tiefroten Nadeln. Für die Konstitution des orangegelben Kohlenwasserstoffs ergeben sich aus der Ultraviolett-absorption (siehe Fig. auf Seite 204) einige Hinweise. Wollte man sich eine ungefähre Vorstellung von ihr machen, so wäre etwa an ein Phenanthro-benzpyren $C_{32}H_{18}$ (Formel V) zu denken.

[4]) Sako, Bull. Chem. Soc. Japan 9, 55 (1934)

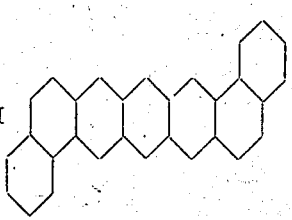
2. Ein *braunroter Kohlenwasserstoff* vom Schmp. > 360°. Seine verdünnten Lösungen sind rotgelb gefärbt und fluoreszieren lebhaft grün. In conc. Schwefelsäure löst sich der Kohlenwasserstoff schon in der Kälte tiefblau mit blutroter Fluoreszenz; beim Stehen, rascher beim Erwärmen der Lösung geht die Farbe in grün über, wobei die Fluoreszenz verschwindet. Das Pikrat bildet rotbraune, verfilzte Nadeln. Nach der Analyse ist die Zusammensetzung des in der Literatur nicht auffindbaren Kohlenwasserstoffs ungefähr die gleiche, wie die des heller farbigen, vorher beschriebenen. Die intensive Färbung spricht für ein höheres Molekulargewicht, $C_{32}H_{18}$ oder ein noch höheres. Mit Pyranthren $C_{30}H_{16}$, Violanthren oder Isoviolanthren $C_{34}H_{18}$, auf die er in den Eigenschaften hinweist, ist der braunrote Kohlenwasserstoff schon wegen seines höheren Wasserstoffgehaltes nicht identisch. Es könnte in ihm ein Dibenz-pentacen $C_{30}H_{18}$ (etwa Formel VI) oder ein höheres Ringhomologes dieser Art vorliegen.



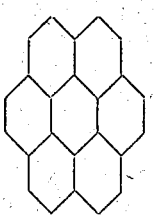
IV



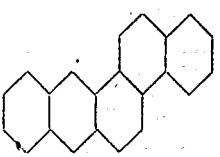
V



VI



VII



VIII

3. *Coronen* $C_{24}H_{12}$ (Formel VII). Dieser hellgelb gefärbte Kohlenwasserstoff, der zuerst von Scholl[5]) synthetisch erhalten wurde, ist später in dem bei der Kohlehydrierung anfallenden Teer aufgefunden worden[6]). Aus Steinkohlenteer hat man das Coronen bisher nicht isoliert.
4. Ein *gelber Kohlenwasserstoff* vom Schmp. 450°. Dieser Kohlenwasserstoff, der ebenfalls mit keinem der in der Literatur beschrie-

[5]) Scholl und Meyer, B. 65, 902 (1932); Newman, Am. Soc. 62, 1683 (1940).
[6]) Mehrere Patente der I. G. Farbenindustrie AG., z. B. E. P. 470 338 (1936), 497 089 (1937). Siehe auch C. 1939 I, 3852; 1940 I, 2067.

benen Kohlenwasserstoffe identifiziert werden konnte, enthält mehr Wasserstoff als die tiefer gefärbten unter 1. und 2. beschriebenen und könnte etwa einer Formel $C_{34}H_{22}$ entsprechen. Demnach sollte er weniger anelliert sein als jene. Zum Unterschied von ihnen bildet er mit Pikrinsäure keine Additionsverbindung; seine Lösungen fluoreszieren intensiv blau. In conc. Schwefelsäure ist er in der Kälte unlöslich, in der Wärme löst er sich mit grüner Farbe.

5. 1,2 (2′,1′)-*Naphtanthracen* (3,4-Benztetraphen) $C_{22}H_{14}$ Formel VIII. Dieser farblose Kohlenwasserstoff ist von E. Clar[7]) synthetisch dargestellt worden. Er wurde von uns identifiziert durch Überführung unseres Präparates in das orangegelbe 3,4-Benztetraphen-7,12-chinon.

Beschreibung der Versuche

I. Ansatz mit 1 kg Teerpech

Extraktion

1 kg vorgemahlenes Pech (von der Chemischen Fabrik Weyl, München-Pasing) wurde zusammen mit 1,5 l Petroläther (Sdp. 50—80°) in einer geräumigen Kugelmühle 12 Stunden gemahlen, der entstandene Schlamm wurde scharf abgesaugt und nochmals gewaschen. Er wurde mit 3 l Petroläther über Nacht auf der Maschine geschüttelt, dann wurde wieder abgesaugt und mit dem Rückstand die Schüttelextraktion in der gleichen Weise noch dreimal wiederholt.

Zur weiteren Kalt-extraktion wurde mit 3 l Methanol 12 Stunden lang auf der Maschine geschüttelt und auch diese Operation noch dreimal wiederholt, bis die beim ersten Male dunkle Lösung hell geworden war.

Zur Heiß-extraktion aus einer Hülse war das Material noch nicht geeignet, da sein Erweichungspunkt zu tief lag und, wie ein Versuch zeigte, zusammenbackte. Dies wurde dadurch vermieden, daß man die Extraktion in einem heizbaren Gefäß, das mit Rührer, Rückflußkühler und Filter zum Ablassen des Extrakts versehen war, vornahm. Unter lebhaftem Rühren wurde bis zum gelinden Sieden des Petroläthers (4 l) erhitzt. Nach mehrstündiger Extraktion ließ man die Lösung ab und wiederholte den Prozeß noch einige Male, bis die anfangs orangegelb gefärbten Lösungen hellgelb geworden waren. Anschließend wurde mit je 4 l Methanol mehrere Male heiß extrahiert.

In diesem Zustand erwies sich das Pech zur Extraktion mit Äther geeignet, ohne dabei seine pulverförmige Konsistenz zu verlieren. Die Äther-extraktion wurde viermal mit je 4 l Lösungsmittel durchgeführt; zu Anfang gingen wieder intensiv rotbraune Substanzen in Lösung.

Der Rückstand der Äther-extraktionen wurde mit je 3 l Aceton unter Rühren je 5 Stunden lang dreimal kalt extrahiert. Dann wurde die Extraktion noch fünfmal mit je 2 l Aceton in der Wärme fortgesetzt. Die Acetonlösungen waren zu Anfang auch noch tief braun-rot gefärbt.

Als letztes Extraktionsmittel wurde Benzol verwendet, indem in dreifacher Wiederholung zuerst mit je 2 l einige Stunden kalt und anschließend viermal mit je 4 l heiß extrahiert wurde. Die vereinigten Benzol-extrakte, die sehr dunkel gefärbt waren, wurden auf 4 l eingeengt und schieden beim Abkühlen 35 g schwarzer, amorpher Flocken aus. Der Rückstand aus dem Teerpech bildete jetzt ein staubfeines schwarzes Pulver.

[7]) B. 62, 1574 (1929).

Die mengenmäßige Verteilung der einzelnen Bestandteile ergibt sich aus der nachstehenden Zusammenstellung.

Extrakt mit	Petroläther,	kalt	155 g
	Methanol,	„	157 g
	Petroläther,	heiß	37 g
	Methanol,	„	93 g
	Äther		39 g
	Aceton,	kalt	33 g
	Aceton,	heiß	36 g
	Benzol, vereinigt		97 g
	Rückstand		315 g
	Zusammen		962 g

Die fehlenden 38 g sind durch Vorversuche und Verluste bedingt.

Verarbeitung der einzelnen Extrakte

Aceton-Kaltextrakte. Die vereinigten Lösungen wurden zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde in 1,5 l Benzol aufgenommen und die dunkel braunrote Lösung zur Entfernung von sauren Bestandteilen mit wäßrig-methanolischer Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt. Nachdem so 5,3 g phenolischer Schmieren abgetrennt waren, wurde die benzolische Lösung durch Ausschütteln mit 30proc. Schwefelsäure von basischen Harzen befreit (11,7 g).

Die neutral gewaschene Benzollösung wurde nach dem Trocknen eingedampft, der Rückstand wurde in 1 l Aceton aufgenommen und die Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd (7,5 : 30 cm) filtriert.

Die Säule, an der nach dem Entwickeln mit Aceton keine scharfe Aufteilung der Zonen zu beobachten war, wurde in 4 Teile zerlegt:

Zone I schwarz bis schwarzbraun, etwa 9 cm breit.

Zone II braun bis hellbraun, etwa 7 cm breit. Sie wurde mit heißem Äther extrahiert; ihr Inhalt, eine rotbraune Schmiere, zeigte ebensowenig wie der von Zone I Anzeichen einer Kristallisation.

Zone III gelbbraun bis orangegelb, etwa 8 cm breit. Der Ätherextrakt hinterließ nach dem Eindampfen einen rotbraunen spröden Lack (10,2 g), der in 50 ccm siedenden Benzols aufgenommen wurde. Beim langsamen Abkühlen schieden sich orangefarbene, zu Büscheln geordnete Blättchen in geringer Menge aus, die nach mehrtägigem Stehen abgesaugt wurden.

Zone IV hellgelb bis farblos. Der obere Teil dieser Zone enthielt eine geringe Menge Coronen, der untere einen, in reinem Zustand wahrscheinlich farblosen, in quadratischen Blättchen kristallisierenden Körper.

Um die aus Zone III isolierte orangefarbene Substanz in größerer Menge zu erhalten, wurde die oben angefallene Mutterlauge mit Benzol verdünnt und nach Zusatz von wenig Petroläther erneut an Aluminiumoxyd (Säule 3 : 32 cm) adsorbiert. Da das entwickelte Chromatogramm keine scharfe Aufteilung zeigte, wurde die Säule in zwei Teile zerlegt. Die obere, etwa 10 cm breite dunkelbraune Zone wurde mit siedendem Äther extrahiert, die Lösung eingedampft und der Rückstand in wenig siedendem Benzol aufgenommen. Beim langsamen Eindunsten der Lösung schieden sich wenig orangegelbe Blättchen aus, die in viel braune Schmieren eingebettet waren. Sie wurden mit wenig kaltem Benzol von diesen befreit. Der untere Teil der Säule, hellbraun bis orange von Farbe, wurde in der gleichen Weise behandelt. Die auf diese Weise gewonnene Kristallisation war etwas reichlicher als die zuvor erhaltene.

Die 3 Fraktionen der orangegelben Substanz, deren Schmp. sehr unscharf zwischen 265 und 290° lagen, wurden vereinigt (92 mg), in 80 ccm siedenden Benzols aufgenommen und die erkaltete Lösung wurde wiederum an Aluminiumoxyd (Säule 2,3 : 34) adsorbiert. Nach dem Entwickeln mit 1 l Benzol hatte sich folgende Aufteilung vollzogen:

Zone I hellbraun, etwa 1 cm breit, unter der Quecksilberlampe hellblaue Fluoreszenz. Darunter im Abstand von 1,5 cm

Zone II braun, 1 cm breit. Das Eluat mit Äther hinterließ 15 mg eines braunen Pulvers, das nicht kristallisierte. Im Abstand von 2 cm folgt

Zone III orangegelb, 13 cm breit. Der Extrakt mit Äther hinterließ 53 mg kristallisierter Substanz vom unscharfen Schmp. gegen 300°.

Zone IV gelbgrün, 15 cm breit. Der Rückstand des Ätherextrakts lieferte eine gelbgrüne, blau fluoreszierende Benzollösung, die sich bei längerem Stehen im Sonnenlicht allmählich rotbraun färbte.

Zur weiteren Reinigung wurde die oben aus Zone III erhaltene Substanz (53 mg) in 90 ccm Benzol gelöst und nach Zusatz von 180 ccm Benzin (Sdp. 70—80°) wiederum der Adsorption unterworfen. Mit Benzol-Benzin 1:1 wurde zum Chromatogramm entwickelt: Die 9 cm breite orangegelbe Hauptzone wurde mit Äther extrahiert, der Rückstand der Ätherlösung (29 mg) viermal mit wenig Aceton digeriert und jeweils vom Ungelösten scharf abgesaugt. Die Substanz kristallisiert jetzt aus Toluol oder Xylol in orangegelben Blättchen vom Schmp. 347—350°.

Nach weiterem Umkristallisieren bleibt der Schmp. des orangegelben Kohlenwasserstoffs bei 351—353° (unkorr.) konstant. Kleine Proben zeigten bei Adsorptionsversuchen aus Schwefelkohlenstoff und aus Benzol-Benzin keine Aufteilung mehr.

Die Substanz sublimiert bei etwa 240° in orangegelben Blättchen. Sie ist schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, leichter in siedendem Toluol und Xylol, unlöslich in Campher und Camphen. Die Lösungen sind orangegelb gefärbt und zeigen eine starke, grünblaue Fluoreszenz.

$C_{32}H_{18}$ (402)	Ber.	C 95,54 H 4,46
$C_{34}H_{20}$ (428)	„	» 95,35 » 4,65
	Gef.	» 95,03 » 4,63

Das UV-Absorptionsspektrum, dessen Aufnahme wir Frl. Dr. F. Pruckner verdanken, wurde in Benzol aufgenommen und ist in der nebenstehenden Figur wiedergegeben. Die Extinktionswerte sind unsicher, da wegen des nicht bestimmbaren Molekulargewichts mit einiger Willkür ihnen der Wert 400 zugrunde gelegt wurde.

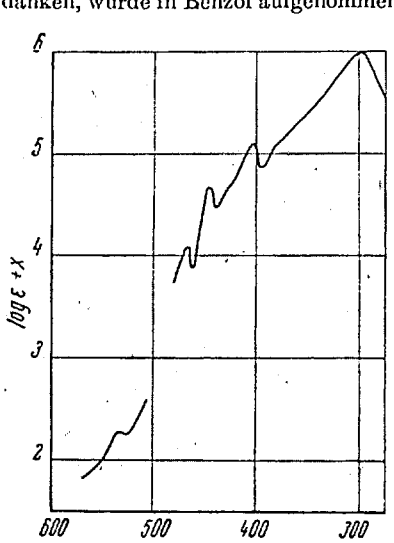


Fig. 1

Der Kohlenwasserstoff bildet ein tiefrotes Pikrat; in conc. Schwefelsäure ist er in der Kälte sehr schwer löslich, beim Erwärmen löst er sich mit blaugrüner Farbe.

Die Aceton-Heißextrakte. Der nach dem Abdampfen des Acetons verbleibende Rückstand (36 g) wurde fein gepulvert und dann mit Äther, erst kalt, dann 6 Stunden lang aus einer Hülse extrahiert. Die zur Trockene verdampften Extrakte hinterließen 15,8 g eines rotbraunen, spröden Lacks, der in 800 ccm Benzol aufgenommen wurde. Die Benzollösung wurde mit Claisenscher Lauge von 1,49 g brauner phenolischer Bestandteile und durch Ausschütteln mit 50proc. Schwefelsäure von 3,8 g braunschwarzer Harze befreit.

Dann wurde die auf 500 ccm eingeengte Lösung durch eine Aluminiumoxyd-Säule (4 : 23 cm) filtriert. Nach dem Waschen mit 3,6 l Benzol enthielt die braunschwarz gefärbte Hauptzone der Säule nur tiefgefärbte Harze, in dem hellbraun bis orange gefärbten Teil wurden in sehr

geringer Menge orangefarbene Kristalle gesichtet, die vielleicht mit dem oben beschriebenen Kohlenwasserstoff identisch waren.

Die Hauptmenge der eingesetzten Substanz befand sich im Durchlauf, der auf 250 ccm eingeengt wurde. Nach mehrtägigem Stehen hatten sich aus der Lösung orangefarbene, zu Büscheln vereinigte Blättchen ausgeschieden, die zusammen mit schmierigen Bestandteilen abgetrennt wurden.

Zur Fällung von Pikraten wurde jetzt die zum Sieden erhitzte Lösung allmählich mit einem Überschuß fester Pikrinsäure versetzt. Nach längerem Stehen in der Kälte hatten sich an der Kolbenwand kleine, dunkelrote Drusen abgesetzt, die nach einigen Tagen abgesaugt und mit wenig kaltgesättigter benzolischer Pikrinsäurelösung gewaschen wurden. (Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge wurde neben einer geringen Menge Coronen ein in orangegelben Blättchen kristallisierender Körper beobachtet, der sich in kalter conc. Schwefelsäure gelb löste; auf Zusatz von einem Tropfen Salpetersäure wurde die Farbe tiefblau. Dieser Stoff bildet ein in dunkelrotbraunen, fast schwarzen Prismen kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 223—224°. Er wurde auch bei der Aufarbeitung des Ätherextraktes vom Pech angetroffen, aber nicht näher untersucht.)

Die Pikrate wurden nach dem Umkristallisieren mit Natronlauge zerlegt. Beim langsamen Eindunsten der braunroten Benzollösung der so erhaltenen amorphen Substanz blieben 2,29 g eines spröden Lacks, an dem Kristallisationsversuche scheiterten.

Daher wurde der Lack in 70 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst; in diese Lösung ließ man unter kräftigem Rühren langsam Petroläther (Sdp. 50—80°) einfließen, so lange bis eben keine stärker gefärbten Flocken mehr ausfielen. Die Fällung wurde abcentrifugiert und ergab nach dreimaligem Waschen mit wenig Schwefelkohlenstoff-Petroläther 1:1 105 mg eines hellbraunen lockeren Pulvers.

Die Fällung mit Petroläther wurde nochmals aus Schwefelkohlenstoff mit Pyridin umgefällt und in siedendem Xylol gelöst. Nach mehrtägigem Stehen hatten sich tief-rotbraune Warzen ausgeschieden (22 mg). Sie wurden in Schwefelkohlenstoff aufgenommen und nach Zusatz von wenig Petroläther an Tonerde adsorbiert. Beim Entwickeln mit 200 ccm Schwefelkohlenstoff bildete sich unterhalb einer braunschwarzen Zone eine rote, verwaschene Zone aus. Diese wurde aus einer Hülse mit Chloroform extrahiert, der gelbrote, intensiv grün fluoreszierende Extrakt wurde eingedampft. Wie Kristallisationsversuche an diesem Rückstand zeigten, enthielt er neben dem braunroten Kohlenwasserstoff noch orange bis gelb gefärbte Bestandteile.

Es wurde daher eine erneute Adsorption aus Benzol-Petroläther vorgenommen. Beim Entwickeln mit Benzol bildeten sich mehrere Zonen aus. Im obersten Teil der Säule hatte sich ein breiter, scharfer, weinroter Ring ausgebildet, der auf einen tiefer gefärbten Kohlenwasserstoff hindeutete. Die darunterliegende 4 cm breite orangerote Schicht wurde mit heißem Chloroform extrahiert und der Rückstand dieser Lösung wiederholt aus Benzol-Petroläther adsorbiert. Dabei wurde noch eine sehr geringe Menge orange bis gelbgefärbter Begleitsubstanzen abgetrennt. Dann wird ein Zustand erreicht, bei dem die rotgefärbte Zone im Tageslicht wie im Licht der Quecksilberlampe einheitlich erscheint. Sie wird mit Chloroform heiß extrahiert, nach dem Eindampfen wird der Rückstand in viel siedendem Benzol aufgenommen. Nach mehrtägigem Stehen und langsamem Eindunsten der rotgelben, grün fluoreszierenden Lösung hatten sich 2,1 mg des braunroten Kohlenwasserstoffs in kupferglänzenden, in der Durchsicht tiefrot gefärbten Rhomboedern ausgeschieden. Schmp. > 360°.

$C_{32}H_{18}$ (402) Ber. C 95,54 H 4,46
Gef. » 95,09 » 4,68

Der Kohlenwasserstoff ist in den üblichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Sein Pikrat bildet rotbraune, feine, verfilzte Nadeln. In kalter conc. Schwefelsäure

löst er sich tiefblau mit blutroter Fluoreszenz. Beim Stehen, rascher beim Erwärmen, verschwindet die Fluoreszenz, die blaue Farbe der Lösung geht in grün über.

An Silikagel wird der Kohlenwasserstoff aus Benzollösung nur schwach adsorbiert.

Die Ätherextrakte. Es blieben nach dem Verdampfen des Äthers 39 g eines dunkelbraunen Lacks. Aus seiner Benzollösung wurden mit Claisen'scher Lauge 6,3 g, mit 50proc. Schwefelsäure 9,3 g schwarzer Harze abgetrennt. Die Benzollösung wurde nach dem Einengen auf 1 l an Tonerde (7,5 : 29 cm), über die 10 cm Silicagel aufgeschichtet waren, adsorbiert. Die Säule wurde ausgiebig mit Benzol nachgewaschen.

Am Silicagel wurden schwarze Substanzen festgehalten. Versuche, den oben beschriebenen braunroten Kohlenwasserstoff aus der Säule zu isolieren, führten nicht zum Ziel. Auch aus dem Benzolextrakt des Pechs ließ sich nichts mehr von dieser Substanz isolieren, jedoch wurde bei dessen Verarbeitung eine dunkelrote, kupferglänzende Kristallisation abgetrennt, deren geringe Menge eine nähere Charakterisierung nicht erlaubte.

Aus den unteren, orangefarbenen Zonen der Säule (aus dem Ätherextrakt), die mit Äther extrahiert wurden, gewann man eine ansehnliche Menge (gegen 700 mg) kristalliner Substanz, zu deren Untersuchung die Zeit nicht mehr ausreichte.

Die Säule war mit 3mal 3 l Benzol ausgewaschen worden. Aus den ersten 3 l, die auf 30 ccm eingeengt waren, wurden in der Siedehitze mit fester Pikrinsäure die Pikrate abgeschieden, die beim Erkalten der Lösung in Gestalt dunkelbrauner, glänzender Nadeln herauskamen. Das Pikratgemisch wurde mit kaltem Benzol digeriert, der ungelöste Teil aus Benzol umkristallisiert. Nach der Zerlegung mit Alkali wurde das erhaltene gelbgefärbte Pulver in 125 ccm Benzol-Petroläther 3 : 2 gelöst und diese Lösung durch Tonerde (1,5 : 15 cm) filtriert. Die Säule wurde mit 250 ccm der gleichen Mischung und hernach mit 400 ccm Benzol-Petroläther 2 : 1 entwickelt. Die obere, braun bis orangegelb gefärbte Schicht wurde verworfen, die übrige, blaßgelb gefärbte Tonerde erschöpfend mit Benzol-Methanol extrahiert und die Lösung zur Trockene verdampft. Der Rückstand kristallisierte aus Benzol in hellgelben Nadeln. Das erneut hergestellte Chromatogramm an Al_2O_3 zeigte nur mehr geringfügige Beimengungen an und lieferte nach der mehrfach beschriebenen Verarbeitung reines *Coronen*, Schmp. 430—432° (korr.) Mischschmp. ebenso.

$C_{24}H_{12}$ (300) Ber. C 95,97 H 4,03
Gef. » 96,26 » 3,85

Die Eigenschaften des Kohlenwasserstoffs stimmten mit den beschriebenen überein. Das Pikrat bildet tiefrote Nadeln.

II. Ansatz mit 700 g Teerpech

700 g des feingepulverten Pechs wurden mit 1,5 l Benzol ausgekocht, der Rückstand (etwa 250 g) scharf abgesaugt und mit heißem Benzol gewaschen. Die schwarzbraune Lösung wurde durch eine Säule von Aluminiumoxyd (7,5 : 46 cm) filtriert. Es wurde mit Benzol nachgewaschen bis, am Auftreten einer blauen Fluoreszenz erkennbar, Substanz ins Filtrat zu laufen beginnt. Von da ab eluierte man 10mal mit je 500 ccm Benzol, die man getrennt auffing. Die oberen 10—15 cm der Säule bilden eine schwarze, in dunkelbraun übergehende Schicht, das darunterliegende Aluminiumoxyd ist rotbraun gefärbt.

Diese breite, rotbraune Zone wurde erschöpfend mit heißem Benzol extrahiert. Nach mehreren Wochen hatten sich aus der auf 500 ccm eingeengten Lösung 930 mg dunkler, amorpher Flocken ausgeschieden, die mit Xylol digeriert wurden. Es blieben 200 mg eines orangebraunen Pulvers, das man mit heißem Chloroform extra-

hierte. Von einem schmutzig braunen Pulver wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft, der Rückstand in heißem Chlorbenzol gelöst und diese Lösung durch eine auf 80° durch einen Mantel geheizte Tonerde-Säule filtriert. Mit Chlorbenzol von 80° wurde zum Chromatogramm entwickelt. Aus keiner der erhaltenen Zonen ließ sich eine kristallisierte Substanz isolieren. Beim Einengen des Chlorbenzol-Durchlaufs kristallisierten jedoch mikroskopische Blättchen aus. Sie wurden wieder bei 80° aus Chlorbenzol an einer schmalen, langen Säule adsorbiert und heiß eluiert, bis nach mehrfacher Wiederholung dieser Operation die Säule ohne Zonenbildung blaßgelb gefärbt war. Nach der Elution wurde die Substanz aus Chlorbenzol umkristallisiert und zur Analyse bei 270—280° im Hochvakuum sublimiert. Schmp. 449—450° (korr.).

$C_{32}H_{20}$ (404) Ber. C 95,05 H 4,95
Gef. » 94,86 » 5,01

Der Kohlenwasserstoff ist sehr schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln, unlöslich in Campher. Er bildet mit Pikrin- und Styphnin-säure keine Additionsverbindungen. Seine Lösungen zeigen eine intensive, blaue Fluoreszenz. In conc. Schwefelsäure ist er in der Kälte unlöslich, in der Hitze löst er sich mit grüner Farbe. Von den 10 Fraktionen des Durchlaufs enthielten I—V neben Chrysen und Pyren (über das Pikrat isoliert) zahlreiche farblose oder wenig farbige Bestandteile. Die orange bis braunrot gefärbten, grün fluoreszierenden Fraktionen VI—IX schieden beim langsamen Eindunsten eine von Schmieren durchsetzte Masse ab, aus der noch Chrysen abgetrennt wurde.

Die Mutterlaugen wurden wieder mit Petroläther gefällt (vergl. S. 205), die Fällung vereinigt (281 mg) und in Benzol nach Zusatz von wenig hochsiedendem Petroläther an Al_2O_3 adsorbiert. Die Hauptmenge der Substanz befand sich in einer breiten, grüngelben unteren Schicht, die mit Äther extrahiert wurde. Der kristalline Rückstand der Ätherlösung wurde bei etwa 240° im Hochv. sublimiert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol lag der Schmp. bei 301—302° unter Schwarzfärbung, unter Stickstoff bei 305—307° ohne Färbung[8]).

70 mg dieses Präparats wurden in CS_2-Lösung an Tonerde vorgereinigt und dann aus Benzol-Benzin adsorbiert. In den unteren Teilen der Säule befand sich das *Naphtanthracen* (Benztetraphen), das durch mehrfache Adsorption aus Xylol zu nahezu farblosen Blättchen vom Schmp. 292—294° (Mischprobe) umkristallisiert wurde.

Zur Sicherstellung der Identität wurden 40 mg des noch unreinen Präparats vom Schmp. 305—307° mit Bichromat in Eisessig oxydiert. Durch Adsorption aus Benzol an schwach wirksamer Tonerde ließ sich das von E. Clar beschriebene *Chinon* des Kohlenwasserstoffs gewinnen, das aus Benzol oder Eisessig in gelben Nadeln vom Schmp. 279° (unkorr.) kristallisierte.

$C_{22}H_{12}O_2$ (308,1) Ber. C 85,69 H 3,93
Gef. » 86,17, 85,22 » 4,11, 3,87

Die Lösung in conc. Schwefelsäure ist blau, mit alkalischem Hydrosulfit erhält man eine rote Küpe.

[8]) Die Schwarzfärbung der Schmelze ist zweifellos auf die Autoxydation eines Begleitstoffs zurückzuführen, dessen Kenntnis von großem Interesse wäre. Die Erscheinung der mit Schwarzfärbung verbundenen Autoxydation haben wir fast überall an den Lösungen von Substanzgemischen wahrgenommen. Sie äußerte sich darin, daß in vielen Fällen bei wiederholter Adsorption des gleichen Präparats am oberen Rand der Säule ein dunkler Ring auftrat. Diese dunkeln Begleitstoffe werden auch von Silicagel festgehalten.

Zur Kenntnis der Chromene und Chromane

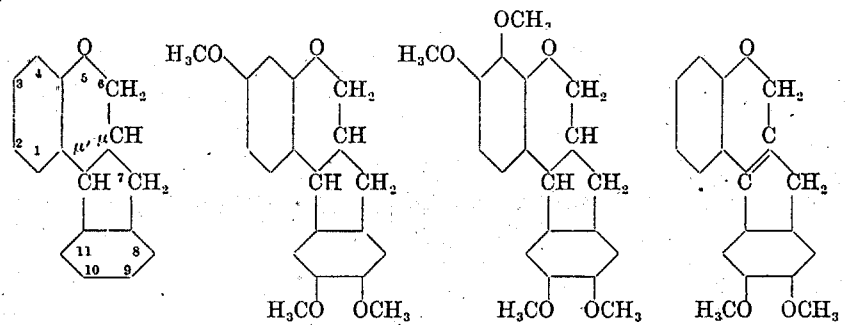
Von *P. Pfeiffer, K. Grimm* und *H. Schmidt*

(Aus dem Chem. Institut der Universität Bonn)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingegangen am 2. Juli 1949)

Vom Chromindan I leiten sich bekanntlich die färbenden Prinzipien des Rotholzes und Blauholzes, Brasilin und Hämatoxylin ab. Ersteres ist 3,9,10,μ-Tetroxy-chromindan, letzteres 3,4,9,10,μ-Pentaoxy-chromindan.



I II III IV

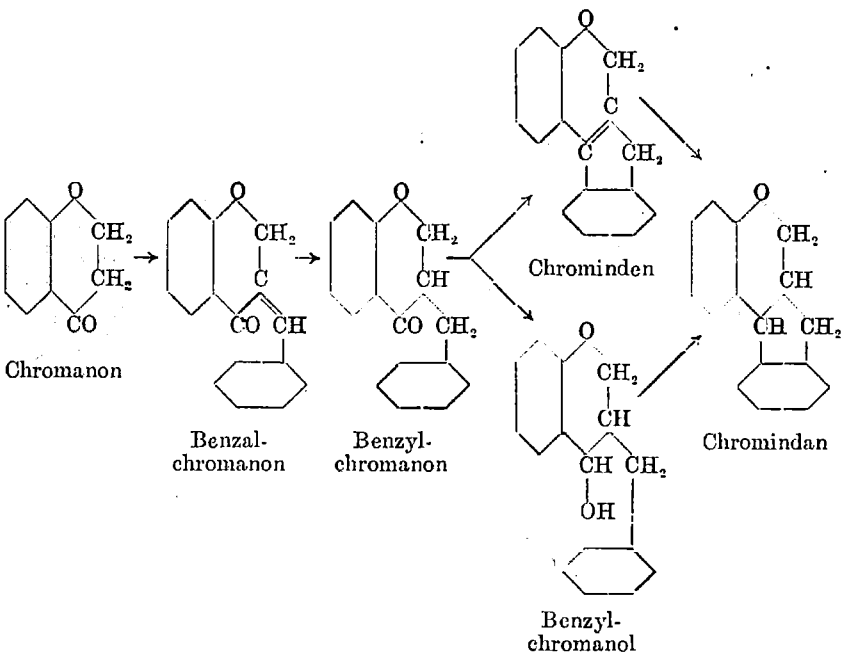
Synthetisch zugänglich sind bisher vor allem der Trimethyläther des Desoxybrasilins II[1]) und der Tetramethyläther des Desoxyhämatoxylins III[2]), außerdem konnte das 9,10-Dimethoxy-chrominden IV[3]) dargestellt werden.

Unser Bestreben ging nun dahin, einige einfachere Derivate des Chromindans, wenn möglich den Grundkörper selbst, zu synthetisieren. Die folgenden Wege, die am Chromindan erläutert seien, hielten wir für gangbar:

[1]) P. Pfeiffer und H. Oberlin, B. 60, 2142 (1927); P. Pfeiffer, O. Angern, E. Haack und J. Willems, B. 61, 839 (1928).

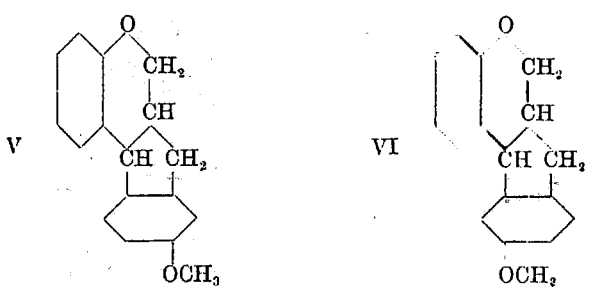
[2]) P. Pfeiffer, E. Haack und J. Willems, B. 61, 294 (1928); P. Pfeiffer, O. Angern, E. Haack und J. Willems, B. 61, 839 (1928).

[3]) P. Pfeiffer und E. Döring, B. 71, 277 (1938).



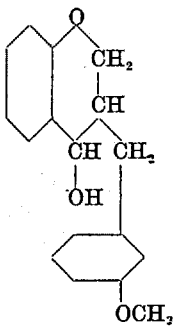
Wenn wir auch unser Ziel noch nicht erreicht haben, so sind doch manche interessante Resultate gewonnen worden, die es uns ratsam erscheinen lassen, die bisherigen Ergebnisse zu veröffentlichen.

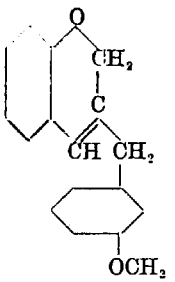
Wir beginnen mit der Besprechung unserer Versuche, die Chromindane V und VI darzustellen:

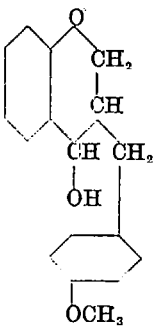


Um die Verbindung V zu erhalten, kondensierten wir Chromanon mit m-Methoxybenzaldehyd zum m-Methoxybenzal-chromanon (Schmp. 103—104°) und reduzierten dieses Keton mit Wasserstoff bei Gegenwart von Palladium zum m-Methoxybenzyl-chromanon (Schmp. 58—59°).

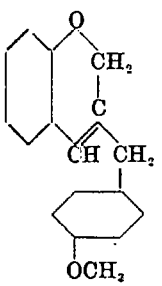
Aus dieser Verbindung ließ sich aber mit Phosphorpentoxyd in siedendem Toluol kein Wasser zum 9-Methoxy-chrominden abspalten[3]). Nun versuchten wir dadurch den gesuchten Ringschluß zu erzwingen, daß wir das m-Methoxybenzal-chromanon bei Gegenwart von Raney-Nickel und Alkali zum Chromanol VII reduzierten (Schmp. 96—97°) und diesen sekundären Alkohol dann mit syrupöser Phosphorsäure behandelten. Die Wasserabspaltung gelang diesmal; ein Ringschluß trat aber wiederum nicht ein. Das erhaltene Produkt war der ungesättigte Äthylenkörper VIII.

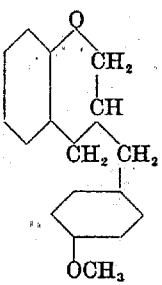
VII 

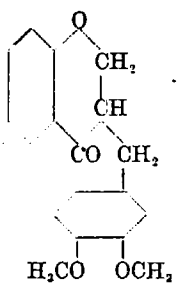
VIII 

IX 

Ebenso negativ verlief der Versuch zur Synthese des 10-Methoxychromindans VI. Aus dem leicht zugänglichen p-Methoxybenzylchromanon ließ sich weder mit Phosphorpentoxyd noch mit syrupöser Phosphorsäure Wasser zum entsprechenden Methoxychrominden abspalten. Auch das p-Methoxybenzyl-chromanol IX gab nicht das gewünschte Resultat. Das mit syrupöser Phosphorsäure erhaltene Produkt war wiederum ein Äthylenkörper, das p-Methoxybenzyl-chromen X. Es entfärbte eine Lösung von Kaliumpermanganat in Pyridin und löste sich in Tetranitromethan mit gelber Farbe. Mit Wasserstoff bei Gegenwart von Raney-Nickel und Alkali ließ es sich zum gesättigten p-Methoxybenzyl-chroman XI reduzieren, welches mit conc. Schwefelsäure, wie vorauszusehen war, keine Halochromie gab.

X 

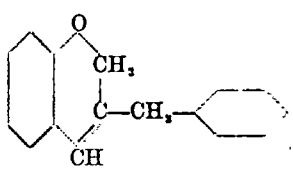
XI 

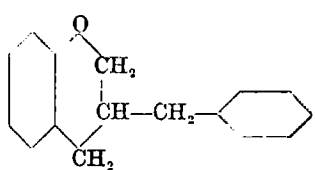
XII 

Diese vergeblichen Versuche, das 9- und 10-Methoxychrominden oder die entsprechenden Chromindankörper zu erhalten, sind um so bemerkenswerter, als die Synthese des 9,10-Dimethoxychromindens aus dem Dimethoxybenzyl-chromanon XII keine Schwierigkeiten gemacht hat. Es müssen also sowohl die m- wie die p-Stellung im Benzylrest durch Methoxyle besetzt sein, damit der Versuch gelingt.

Obgleich nach alledem wenig Hoffnung bestand, auf den beschrittenen Wegen den Grundkörper der Chromindanreihe, das Chromindan selbst, zu erhalten, so haben wir doch Versuche nach dieser Richtung hin angestellt. Wir reduzierten das schon länger bekannte Benzalchromanon mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platin oder Raney-Nickel zum Benzylchromanon und versuchten dann mit syrupöser Phosphorsäure bei 60—65°, 80—85° und 120—130°, mit Phosphorpentoxyd in siedendem Benzol und siedendem Xylol, mit wasserfreiem Zinkchlorid in Essigsäureanhydrid, mit geschmolzenem, wasserfreiem Zinkchlorid und mit conc. Schwefelsäure die Wasserabspaltung zu erzwingen, aber vergeblich. Stets wurde das unveränderte Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Durch weitere Reduktion des Benzylchromanons mit Wasserstoff und Palladium erhielten wir das Benzylchromanol, das durch ein Phenylurethan charakterisiert wurde. Die Wasserabspaltung aus diesem Alkohol gelang, ebenso wie bei seinen Methoxyderivaten, leicht mit syrupöser Phosphorsäure, führte aber auch diesmal nicht zum Chromindankörper, sondern zu einem ungesättigten Produkt, dem Benzylchromen XIII,

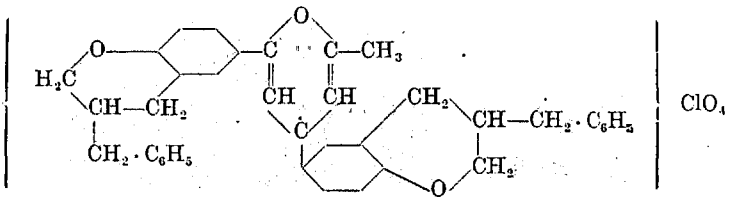
XIII 

XIV 

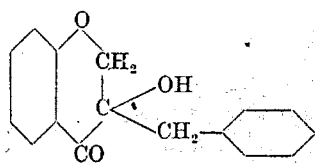
einem gelblichen Öl, das unter der Quarzlampe eine schöne, blaue Fluoreszenz gibt. Reduziert man statt des Benzalchromanons sein Hydrochlorid katalytisch mit Wasserstoff, so geht die Wasserstoffaufnahme bis zum gesättigten Benzylchroman (XIV). Als wir diese Verbindung mit einem Gemisch von Überchlorsäure und Essigsäureanhydrid behandelten, entstand ein dunkelbraunes, kristallinisches Perchlorat, das in Eisessig eine schöne, grüne Fluoreszenz zeigte. In Anlehnung an die Versuchsergebnisse von Diels und Alder[4]) über die Einwirkung von Acetylperchlorat auf Toluol und o-Xylol schreiben wir unserem

[4]) B. 60, 716 (1927).

Perchlorat die Formel XV eines Pyryliumsalzes zu, auf welche die Analysenwerte gut stimmen:



Die Oxydation des Benzylchromens mit Chromsäure in Eisessig führte in allerdings schlechter Ausbeute zu einer Verbindung $C_{16}H_{14}O_3$, welcher wir unter Vorbehalt die Konstitutionsformel XVI zuerteilen wollen. Sollte sich unsere Vermutung bestätigen, so wäre jetzt ein Weg

XVI 

zur vollen Synthese des Brasilins und Hämatoxylins vorgezeichnet. Bisher machte die Einführung der alkoholischen Hydroxylgruppe in die synthetisierten Verbindungen große Schwierigkeiten; diese Hydroxylgruppe ist hier bereits vorhanden.

Versuchsteil

a) Verbindungen der Benzalchromanonreihe

1. Benzalchromanon[5])

Darstellung aus Chromanon und Benzaldehyd in abs. Alkohol mit trockenem HCl-Gas bei 0°. Versuchsdauer 1 Stunde. Ausbeute gut. Gelbe Prismen vom Schmp. 113°; Halochromie in conc. Schwefelsäure tiefrot.

$C_{16}H_{12}O_2$ Ber. C 81,35 H 5,13
Gef. » 81,30 » 5,18

Leitet man in die alkoholische Lösung der Komponenten 2 Stunden lang HCl-Gas unter Eiskühlung ein, so erhält man das Hydrochlorid des Benzalchromanons, das sich unter Zusatz von Eiswasser im Verlaufe mehrerer Stunden aus-

[5]) Vgl. B. 57, 204 (1924); Soc. 45, 2708 (1923).

scheidet. Schneeweiße, filzartige Kristalle vom Schmp. 113°. Conc. Schwefelsäure gibt eine hellrote Halochromie.

$C_{16}H_{13}O_2Cl$ Ber. C 70,46 H 4,81 Cl 13,01
Gef. » 70,74 » 4,90 » 12,52

Aus dem Hydrochlorid läßt sich das freie Benzalchromanon entweder dadurch gewinnen, daß man die alkoholische Lösung bei gewöhnlicher Temperatur mit Natronlauge versetzt und das Reaktionsgemisch dann über Nacht stehen läßt, oder dadurch, daß man die Verbindung in einem kleinen Kolben auf einer elektrischen Heizplatte langsam bis zum Schm. erwärmt, wobei HCl abgespalten wird.

2. Benzylchromanon

Eine Lösung von 3 g Benzalchromanon in Eisessig wird nach Zusatz von 0,2 g $Pd/BaSO_4$ in einer Schüttelbirne mit Wasserstoff geschüttelt, bis etwa 520 ccm Wasserstoff aufgenommen sind. Dann läßt man die Reaktionslösung noch 12 Stunden unter Wasserstoff stehen, filtriert den Katalysator ab, versetzt das Filtrat bis zur Neutralisation mit verd. wäßrigem Ammoniak, läßt das Ganze über Nacht stehen, saugt das Hydrierungsprodukt ab, trocknet es auf Ton und kristallisiert es aus Benzin um. Das rohe Benzylchromanon ist ein gelbes, kristallines Produkt vom Schmp. 56°, das man über das Oxim reinigt. Ausbeute an Rohprodukt 3 g.

Zur Darstellung des Oxims übergießt man 0,4 g rohes Benzylchromanon, 0,4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,8 g Kaliumcarbonat mit wenig Alkohol, kocht 3½ Stunden am Rückfluß, läßt das Reaktionsgemisch erkalten, versetzt es mit Wasser und nutscht das Oxim sofort ab. Schmp. der farblosen Kristalle nach dem Umlösen aus Ligroin 157—158°. Ausbeute 0,35 g. Löslich in kalter Natronlauge und heißer Salzsäure.

$C_{16}H_{15}O_2N$ Ber. C 75,88 H 5,96 N 5,54
Gef. » 75,58 » 5,83 » 5,62

Erwärmt man das Oxim in Eisessiglösung 3 Stunden lang mit 2n-Schwefelsäure, so tritt Spaltung in das reine Keton und Hydroxylamin ein. Aus wäßrigem Eisessig unter Eiskühlung umkristallisiert, bildet das reine Benzylchromanon farblose Prismen vom Schmp. 58°, die sich in conc. Schwefelsäure mit gelber Farbe lösen.

$C_{16}H_{14}O_2$ Ber. C 80,67 H 5,88
Gef. » 80,30 » 5,92

Das Semicarbazon des Ketons kristallisiert in gelben, flachen Nadeln, die bei 231° schmelzen.

$C_{17}H_{17}O_2N_3$ Ber. N 14,24 Gef. N 13,85

Von den verschiedenen Versuchen vom Benzylchromanon durch Wasserabspaltung zum Chromindan zu gelangen, seien hier nur einige wenige geschildert.

Einwirkung von syrupöser Phosphorsäure bei 120—130°. 1 g Benzylchromanon wurde mit 12 g syrupöser Phosphorsäure übergossen und das Gemisch auf 120—130° erwärmt. Beim Eingießen in Wasser schied sich eine sandfarbige, gelbe Masse aus, die über Chlorcalcium allmählich zu einem grünlich-braunen Pulver vom Schmp. 55—56° erhärtete. Das Reaktionsgemisch wurde in trockenem Benzol der chromatographischen Analyse an Aluminiumoxyd unterworfen. Die beigemengten Farbstoffe wurden gleich am Anfang der Al_2O_3-Schicht in einer braunen und einer grünen Zone adsorbiert. Die durchgelaufene Lösung war farblos. Der Teil unter der grünen Schicht, der im ultravioletten Licht rosa-violett fluoreszierte, wurde mit trockenem Benzol ausgezogen. Die vereinigten Benzollösungen hinterließen beim Eindampfen farblose Kristalle vom Schmp. 58°, die identisch mit dem Ausgangsmaterial waren.

Einwirkung von Phosphorpentoxyd in siedendem Xylol. Eine Lösung von 0,4 g Benzylchromanon in 20 ccm wasserfreiem Xylol wurde mit 2 Spatelspitzen P_2O_5 versetzt; dann wurden noch dreimal im Abstand von je 15 Minuten je 2 Spatelspitzen P_2O_5 hinzugefügt und das Sieden noch 2 Stunden fortgesetzt. Durch Zusatz von Eiswasser und Ausäthern wurde das Reaktionsprodukt isoliert. Es lag wieder unverändertes Keton vom Schmp. 58° vor.

Einwirkung von wasserfreiem Zinkchlorid. 1 g Benzylchromanon wurde mit einem Überschuß von wasserfreiem Zinkchlorid überschichtet und dann das Gemisch im Ölbad 1 Stunde lang auf 150° erwärmt. Beim Aufarbeiten wurde wieder reines Benzylchromanon zurückerhalten.

Einwirkung von conc. Schwefelsäure. Ein Gemisch von 2 g Benzylchromanon und 3 ccm 85proc. Schwefelsäure wurde 2 Stunden lang auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit der 10fachen Menge Wasser verdünnt, der grünlich-weiße Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus Ligroin umkristallisiert. Er bestand aus unverändertem Keton.

3. Benzylchromanol

Katalytische Reduktion des Benzal- und Benzylchromanons

Man löst 5 g Benzalchromanon in der erforderlichen Menge Eisessig, setzt 0,5 g $Pd/BaSO_4$ hinzu und hydriert so lange in der Schüttelmaschine mit Wasserstoff, bis nichts mehr aufgenommen wird. Belichtung mit einer Vita-Lux-Lampe beschleunigt die Hydrierung. Man läßt das Reaktionsgemisch noch 12 Stunden lang in der Wasserstoffatmosphäre stehen, filtriert den Katalysator ab, versetzt das Filtrat unter Wasserkühlung mit verd. wäßrigem Ammoniak, nutscht das ausgefallene Produkt ab, trocknet es auf Ton und kristallisiert es mehrfach aus Ligroin um. Farblose Kristalle vom Schmp. 127°. Ausbeute 3 g. Zitronengelbe Halochromie mit conc. Schwefelsäure; leicht löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform und Eisessig, fast unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{16}H_{16}O_2$ Ber. C 80,00 H 6,67
Gef. » 80,03 » 6,76

Aus den vereinigten Ligroin-Mutterlaugen lassen sich 2 g rohes Benzylchromanon isolieren. Die Reduktion bis zur Chromanolstufe verläuft also nicht quantitativ.

Statt vom Benzalchromanon auszugehen, kann man den Chromanolkörper auch durch katalytische Reduktion der Benzylverbindung gewinnen

Reduktion des Benzylchromanons mit Natriumamalgam

Zunächst wurde die Reduktion des Benzylchromanons mit Natriumamalgam einer polarographischen Kontrolle unterworfen[6]). Nachdem sich so gezeigt hatte, daß die Reduktion auf diese Weise möglich sein mußte, wurde folgendermaßen verfahren: Zur Lösung von 0,3 g Benzylchromanon in 50 ccm Alkohol wurde eine Pufferlösung, bestehend aus 25 ccm einer normalen Lösung von primärem Natriumphosphat, und 20 ccm Quecksilber gegeben. Dann wurde in 2 Portionen unter kräftigem Turbinieren Natriumamalgam (Lösung von 4 g Natrium in 20 ccm Quecksilber) hinzugefügt. Die Reaktionstemperatur betrug 20—24°. Nach beendeter Reduktion wurde vom Quecksilber abgegossen, der Alkohol weitgehend abgedampft und die conc. Lösung mit viel Wasser versetzt. Das ausgeschiedene flockige Reduktionsprodukt wurde aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 127°; Ausbeute 2 g. Der Mischschmp. des Produktes mit der weiter oben dargestellten Verbindung ergab keine Depression.

[6]) Siehe die Diss. von H. Schmidt, Bonn 1942.

4. Phenylurethan des Benzylchromanols

Man erwärmt 0,24 g Benzylchromanol und 0,12 g Phenylisocyanat im Reagenzglas so lange miteinander, bis eine homogene Schmelze entstanden ist, läßt die Schmelze 8 Tage lang unter Feuchtigkeitsabschluß stehen und kristallisiert das glasige Erstarrungsprodukt mehrfach aus wäßrigem Alkohol, dann aus Ligroin um. Farblose Kristalle vom Schmp. 149°. Ausbeute 0,1 g.

$C_{23}H_{21}O_3N$ Ber. C 76,88 H 5,89 N 3,90
Gef. » 76,89 » 5,90 » 3,89

5. Benzylchromen

Man erwärmt 2,2 g Benzylchromanol mit 50 ccm syrupöser Phosphorsäure etwa 2 Stunden lang auf 110—130°, gießt die braune Flüssigkeit auf Eis und läßt über Nacht stehen. Dann saugt man den grünen, amorphen Niederschlag ab, löst ihn in Benzol und trennt durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd die Nebenprodukte von der Hauptsubstanz ab. In der oberen Schicht bleiben die gelb bis rotbraun gefärbten Nebenprodukte zurück, während die farblose benzolische Lösung des Benzylchromens die Al_2O_3-Schicht unverändert passiert. Nach dem Abdestillieren des Benzols hinterbleibt das Benzylchromen als nicht kristallisierendes gelbliches Öl. Ausbeute 1 g. Keine Halochromie mit conc. Schwefelsäure. Spielend löslich in Benzol, Aceton, Äther, Alkohol und Chloroform. Die benzolische Lösung fluoresziert unter der Quarzlampe hellblau. Gegen Tetranitromethan und gegen Kaliumpermanganat in Pyridin zeigt die Substanz typisch ungesättigtes Verhalten.

$C_{16}H_{14}O$ Ber. C 86,48 H 6,35
Gef. » 85,50 » 6,39

Durch Destillation läßt sich die Substanz nicht weiter reinigen. Nur dadurch, daß man ihre benzolische Lösung noch zweimal durch eine Al_2O_3-Säule schickt, wird ein etwas besseres Analysenresultat erzielt.

Gef. C 85,81 H 6,38

6. Oxy-benzylchromanon

Man gibt zu der heißen Lösung von 2 g Benzylchromen in wenig Eisessig tropfenweise unter dauerndem Rühren eine heiße Lösung von 6 g Chromsäure in Eisessig, erwärmt die grüne Lösung unter Umrühren noch eine halbe Stunde auf der elektrischen Heizplatte auf 70—80°, läßt über Nacht stehen und gibt zu der kalten Flüssigkeit 1 l Eiswasser. Dann saugt man den blaßgelben, kristallinen Niederschlag ab und trocknet ihn unter Lichtabschluß auf Ton. Ausbeute 1,4 g Rohprodukt. Zur Reinigung zieht man das so erhaltene Produkt mit siedendem Ligroin aus und filtriert vom ungelösten, dunkelbraunen Harz ab. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Oxybenzylchromanon in gelben Blättchen vom Schmp. 90° aus. Die Ausbeute an reiner Verbindung ist schlecht. Halochromie mit conc. Schwefelsäure rotbraun mit grünstichig gelbem Ablauf.

$C_{16}H_{14}O_3$ Ber. C 75,58 H 5,55
Gef. » 75,83 » 5,46

7. Benzylchroman

Man schüttelt eine Lösung von 3 g Benzalchromanon-hydrochlorid in der erforderlichen Menge Eisessig unter Zusatz von 0,5 g $Pd/BaSO_4$ mit Wasserstoff und gibt nach 12stündiger Hydrierung noch 0,3 g frischen Katalysator hinzu. Nach weiteren 12 Stunden ist die Reduktion beendet. Man filtriert, gießt das Filtrat

in 800 ccm Eiswasser, läßt über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus verd. Alkohol um. Farblose Nadeln vom Schmp. 52°; Ausbeute 2,5 g. Löslich in fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Die Lösung in conc. Schwefelsäure zeigt keine Halochromie.

$C_{16}H_{16}O$ Ber. C 85,74 H 7,20
Gef. » 85,56 » 7,34

8. Pyryliumperchlorat aus Benzylchroman

Eine Lösung von 0,5 g Benzylchroman in wenig Essigsäureanhydrid wird mit 10 Tropfen 70proc. Überchlorsäure versetzt und über Nacht stehengelassen; dann werden 250 ccm Wasser zugegeben. Der dunkelbraune Niederschlag wird abgesaugt, auf Ton getrocknet und zweimal aus wenig Eisessig unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert. Dunkelbraune Kristalle. Ausbeute 0,2 g. Beim Erhitzen auf dem Spatel verpufft die Substanz lebhaft. Im Röhrchen schmilzt sie nach vorausgegangenem Sintern bei 227° unter völliger Zersetzung. Die Lösungen in Eisessig, Aceton, Benzol und Chloroform zeigen eine schöne, grüne Fluoreszenz.

$(C_{38}H_{35}O_3)\,ClO_4$ Ber. C 71,38 H 5,52 Cl 5,55
Gef. » 71,90 » 5,68 » 5,20

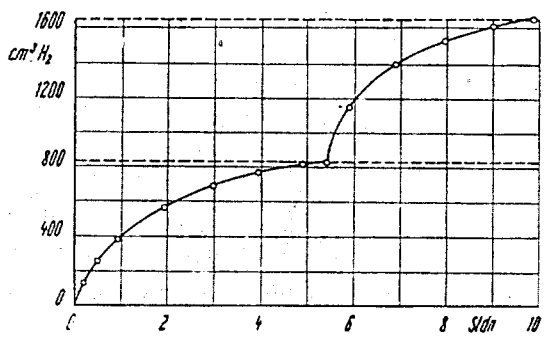
b) Verbindungen der m-Methoxybenzal-chromanonreihe

1. m-Methoxybenzal-chromanon und m-Methoxybenzyl-chromanon

Darstellung siehe P. Pfeiffer und E. Döring[3]). Der Benzalkörper kristallisiert in farblosen Nädelchen vom Schmp. 103—104°, die Benzylverbindung in farblosen Kristallen vom Schmp. 58—59°.

2. m-Methoxybenzyl-chromanol

Bei der Reduktion α,β-ungesättigter Ketone mit Wasserstoff und Raney-Nickel wird im allgemeinen nur die Äthylenlücke angegriffen. Eine glatte Hydrierung des Carbonyls läßt sich aber ohne weiteres erreichen, wenn man die alkoholische Reduktionslösung mit etwas Alkali versetzt.



Man löst 8,87 g (1/30 Mol) m-Methoxy-benzal-chromanon so weit wie möglich in 250 ccm Alkohol, gibt 2 Spatelspitzen Raney-Nickel hinzu und führt die Hydrierung in der üblichen Weise durch. Nach Aufnahme der für die Sättigung der Äthylenlücke erforderlichen Menge Wasserstoff fügt man 1—2 g festes Ätznatron und nochmals eine Spatelspitze Raney-Nickel hinzu und setzt die Hydrierung bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme fort. Den zeitlichen Verlauf dieser Operation zeigt obenstehendes Diagramm.

Reindarstellung des Chromanols über den sauren Phthalsäureester wie üblich. Zur Spaltung der Estersäure löst man 3 g der Säure mit 6 g Ätznatron in 50 ccm Wasser und kocht die Lösung 2 Stunden lang am Rückfluß. Der Chromanolkörper scheidet sich dann als bald erstarrendes Öl ab. Aus Alkohol umkristallisiert: Farblose Prismen vom Schmp. 96—97°. Ausbeute 1,7 g, etwa 90% d. Th.

$C_{17}H_{18}O_3$ Ber. C 75,54 H 6,72
Gef. » 75,26 » 6,83

3. m-Methoxybenzyl-chromen

Man übergießt 1 g Chromanolkörper mit etwa 50 ccm syrupöser Phosphorsäure und erwärmt das Gemisch 1½ Stunden lang unter Rühren auf 140—160°. Nach dem Erkalten gießt man die dunkelbraune Flüssigkeit auf Eis, saugt den Niederschlag ab, preßt ihn auf Ton ab und extrahiert zur Entfernung von harzigen Bestandteilen im Heizextraktor mit Ligroin. Nach dem Einengen der Ligroinlösung erhält man 0,16 g Methoxybenzylchromen. Umkristallisieren aus Methanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 67°. Mit conc. Schwefelsäure keine Halochromie. Eine Lösung von Kaliumpermanganat in Pyridin wird durch den Äthylenkörper fast sofort entfärbt.

$C_{17}H_{16}O_2$ Ber. C 80,94 H 6,40
Gef. » 80,70 » 6,51

c) Verbindungen der p-Methoxybenzal-chromanonreihe

1. p-Methoxybenzal-chromanon

Darstellung nach P. Pfeiffer und E. Breith[7]) aus Chromanon und Anisaldehyd. Gelbstichige Nädelchen vom Schmp. 134°. Halochromie mit conc. Schwefelsäure tiefrot.

$C_{17}H_{14}O_3$ Ber. C 76,66 H 5,30
Gef. » 76,42 » 5,18

2. p-Methoxybenzyl-chromanon

Darstellung mit Raney-Nickel als Katalysator. Man versetzt eine Lösung von 1 g Anisalchromanon in 80 ccm abs. Alkohol mit 0,1 g alkoholfeuchtem Raney-Nickel, hydriert wie üblich mit Wasserstoff bis etwa die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist und filtriert den Katalysator ab. Dann versetzt man einen kleinen Teil des Filtrats mit Wasser, worauf sich nach einiger Zeit Kriställchen des Reduktionsproduktes abscheiden, dampft die Hauptmenge des Alkohols im Vakuum ab und impft den Rückstand mit den obigen Kriställchen. Das kristallinisch gewordene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Schmp. des Rohprodukts 97°; Ausbeute 0,9 g. Reinigen über das Oxim.

Die Darstellung des Oxims geschieht auf die übliche Weise mit salzsaurem Hydroxylamin unter Zusatz von Kaliumcarbonat in alkoholischer Flüssigkeit. Umkristallisieren aus Ligroin. Farblose Nadeln von Schmp. 187°. Ausbeute sehr gut. Spielend löslich in heißer, wäßriger Natronlauge.

$C_{17}H_{17}O_3N$ Ber. C 72,07 H 6,04 N 4,95
Gef. » 72,35 » 6,12 » 5,03

[7]) J. pr (2) 129, 36 (1931).

Die Spaltung des Oxims gelingt leicht mit 2n-Schwefelsäure in Eisessig; 3stündiges Kochen am Rückflußkühler. Das reine Keton bildet gelbe Prismen vom Schmp. 99°. Halochromie mit conc. Schwefelsäure orangefarben mit grünstichig gelbem Ablauf.

$C_{17}H_{16}O_3$ Ber. C 76,12 H 6,01
Gef. » 76,24 » 6,02

Darstellung mit Palladiummohr als Katalysator. Man gibt zu einer Lösung von 2 g Anisalchromanon in 100 ccm Eisessig 0,25 g Palladiummohr und reduziert mit Wasserstoff, wobei man die Schüttelbirne durch eine hundertkerzige Nitralampe mit Nickelreflektor beleuchtet, Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist (Reduktionsdauer etwa 5 Stunden), filtriert man den Katalysator ab, versetzt das Filtrat mit 1 l Eiswasser, läßt 12 Stunden stehen, saugt den Niederschlag ab, trocknet ihn auf Ton und kristallisiert ihn mehrmals aus Alkohol um. Gelbe Prismen vom Schmp. 98—99°. Ausbeute 1,5 g. Halochromie mit conc. Schwefelsäure orangefarben.

$C_{17}H_{16}O_3$ Ber. C 76,12 H 6,01
Gef. » 76,27 » 5,96

Es gelang auf keine Weise, aus dem Benzylchromanon Wasser unter Ringschluß abzuspalten, weder mit Phosphorpentoxyd in siedendem Benzol, Toluol oder Xylol, noch mit syrupöser Phosphorsäure. Es treten zum Teil starke Verharzungen ein.

3. p-Methoxybenzyl-chromanol

Katalytische Hydrierung des Methoxybenzalchromanons. Eine Lösung von 2 g Anisalchromanon in etwa 120 ccm abs. Alkohol wird mit 0,5 g alkoholfeuchtem Raney-Nickel versetzt; dann wird wie üblich mit Wasserstoff reduziert, wobei die Schüttelbirne mit einer hundertkerzigen Nitralampe belichtet wird. Nachdem bei Zimmertemperatur etwa 170 ccm Wasserstoff aufgenommen sind und so die Doppelbindung reduziert ist, hört die weitere Wasserstoffaufnahme auf, setzt aber mit großer Geschwindigkeit wieder ein, wenn einige Körnchen reines Ätznatron zugesetzt werden. Nun wird auch die Carbonylgruppe reduziert. Nachdem das geschehen ist, läßt man das Reaktionsgemisch noch 12 Stunden stehen, filtriert den Katalysator ab, gießt Eiswasser hinzu, saugt den Niederschlag ab, trocknet ihn auf Ton und kristallisiert ihn zweimal aus Ligroin um. Ausbeute 1,2 g. Farblose Kristalle vom Schmp. 119°. Spielend löslich in Benzol und Alkohol. Halochromie mit conc. Schwefelsäure gelbrot. Die benzolische Lösung fluoresziert in ultraviolettem Licht fahlblau.

$C_{17}H_{18}O_3$ Ber. C 75,54 H 6,72
Gef. » 75,67 » 6,83

Katalytische Hydrierung des Methoxybenzyl-chromanons. Die Hydrierung geschah in alkoholischer Lösung mit Wasserstoff bei Gegenwart von Raney-Nickel. Farblose Kristalle vom Schmp. 119°, identisch mit dem weiter oben erhaltenen Produkt.

Das Phenylurethan des neuen Chromanols kristallisiert aus Benzin in schneeweißen Nadeln vom Schmp. 134°. Gut löslich in Alkohol, Ligroin und Benzol. Die Benzollösung zeigt unter der Quarzlampe keine Fluoreszenz.

$C_{24}H_{23}O_4N$ Ber. C 74,00 H 5,96 N 3,50
Gef. » 73,77 » 5,84 » 3,62

4. p-Methoxybenzyl-chromen

Man übergießt 1 g Anisylchromanol mit etwa 50 ccm syrupöser Phosphorsäure, erwärmt das Reaktionsgemisch etwa 1½ Stunden auf 140—160°, gibt die dunkelbraune Flüssigkeit auf Eis, saugt den Niederschlag ab und preßt ihn auf Ton ab. Er besteht zum größten Teil aus gelben, blättrigen Kriställchen, denen eine schwarze teerartige Masse beigemischt ist. Man zieht den Niederschlag 8- bis 10mal mit siedendem Ligroin aus und läßt die Lösungen erkalten. Ausscheidung eines farblosen, kristallinischen Produktes, das noch einmal aus Ligroin umkristalliert wird. Farblose Kristalle vom Schmp. 128°. Ausbeute nur 0,1 g. Spielend löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Ligroin. Die benzolische Lösung fluoresziert unter der Quarzlampe tiefblau. Die Verbindung zeigt gegen Tetranitromethan und Kaliumpermanganat stark ungesättigtes Verhalten.

$C_{17}H_{16}O_2$ Ber. C 80,94 H 6,40
Gef. » 80,49 » 6,46

5. p-Methoxybenzyl-chroman

Als wir mit einem besonders aktiven Raney-Nickel Anisalchromanon katalytisch reduzierten, kamen wir (ohne NaOH-Zusatz!) direkt zum Anisylchromanol, das dann nach Zusatz von NaOH wiederum Wasserstoff aufnahm und in Anisylchroman überging, welches aus Methanol in farblosen, schuppenförmigen Kristallen vom Schmp. 153° kristallisiert. Zum gleichen Produkt kommt man, wenn man Anisylchromen katalytisch bei Gegenwart von Raney-Nickel reduziert. In conc. Schwefelsäure löst sich die Verbindung ganz farblos.

$C_{17}H_{18}O_2$ Ber. C 80,30 H 7,15
Gef. » 80,31 » 7,24

Zur Kenntnis der Thiosäuren
I. Mitteilung. Über die Anlagerung von Thiosäuren an Acetylen-Abkömmlinge und Diolefine

Von *Hans Behringer*

(Aus dem Chemischen Universitätslaboratorium München)

(Eingegangen am 7. Juli 1949)

Die vorliegende Untersuchung wurde in den Jahren 1942 bis 1944 ausgeführt. Es war beabsichtigt, durch Anlagerung eines Mols Thiosäure an Acetylen oder monosubstituierte Acetylene zu S-Vinyl-thiosäureestern zu gelangen, deren Polymerisation — analog der des Vinylacetats — zu einfachen oder substituierten Polyvinyl-thiosäureestern hätte führen können. Äußere zeitbedingte Gründe verhinderten den Abschluß der Arbeiten. Wenn auch nunmehr Gelegenheit gegeben ist, die Versuche wieder aufzunehmen, so soll vorläufig das s. Z. beigebrachte Material mitgeteilt werden, da eine jetzt zur Kenntnis des Verfassers gelangte Veröffentlichung von H. Bader, L. C. Cross, Sir Jan Heilbron und E. R. Jones „Über die Addition von Thioessigsäure an Acetylen-Kohlenwasserstoffe und die

Überführung monosubstituierter Acetylene in Aldehyde und 1,2-Dithiole"[1]) sich unter anderer Zielsetzung mit dem gleichen Gegenstand beschäftigt.

Die Addition von Thiolen und Thioessigsäure an *olefinische* Kohlenwasserstoffe wurde in letzter Zeit wieder eingehend untersucht[2]). Nach den Ergebnissen dieser Arbeiten erfolgt sie „anormal", entgegen der Regel von Markownikow. Durch Peroxyde oder ultraviolettes Licht wird diese Reaktion, welche hierbei nach einem „radikalischen Mechanismus" vor sich gehen soll[3]), katalysiert. Eine derartige *„anormale" Anlagerungsrichtung* konnte, gleichlaufend mit den Resultaten von Heilbron und Mitarbeitern, auch für die Umsetzung von *Thiosäuren* mit *monosubstituierten Acetylen*-Kohlenwasserstoffen bestätigt werden.

Übereinstimmend mit den von den genannten Forschern am Beispiel des n-Butylacetylens erhobenen Befunden wurde festgestellt, daß *aliphatisch* (Octin-1,Hexin-1,tert.-Butylacetylen) und *alicyclisch substituierte Acetylene* sich sowohl mit einem Mol Thiosäure zu einem Monoaddukt vereinigen können, als auch zwei Molekeln Thiosäure anzulagern vermögen.

Gegenüber den Versuchsbedingungen der englischen Autoren, welche zumeist mit Hilfe peroxydischer Beschleuniger oder ultraviolettem Licht arbeiten, um vor allem die Reproduzierbarkeit ihrer Experimente zu gewährleisten, konnte auf die Anwendung von UV-Licht oder Zusätzen verzichtet werden. Bei den jeweils in mehreren Versuchsansätzen geprüften, stets spontan und gleichartig ablaufenden Anlagerungsreaktionen wurden Ausbeuten erhalten, welche durchaus jenen entsprechen, die von Heilbron und Mitarbeitern erzielt wurden. Da keine besonderen Maßnahmen getroffen wurden, um die Komponenten von Peroxyden oder Disulfiden zu befreien, besteht auch hier die von Ipatieff[2]) diskutierte Möglichkeit des Vorliegens einer Spurenkatalyse. Versuche bei Gegenwart von Antioxydantien wurden noch nicht durchgeführt (vgl. Kharasch und Mitarbeiter[2])).

Die gemäß einem „anormalen" Reaktionsverlauf zu erwartende Struktur von β-Alkyl-vinyl-S-thiosäureester (I) für die Monoaddukte wurde von den englischen Forschern aus der Überführung in Derivate des entsprechenden Aldehyds (II) abgeleitet. Die aus dem Kohlenwasserstoff mit zwei Mol Thiosäure entstehenden Additionsprodukte wurden von ihnen nach dem Ergebnis von Verseifungsversuchen nach einer besonderen Methodik[4]) als Diacetate entsprechender 1.2-Dithioglykole (III) erkannt.

[1]) Chem. Soc. 1949, 619.

[2]) M. S. Kharasch, A. T. Read und F. R. Mayo, Chem. and Ind. 57, 752 (1938); S. O. Jones und E. E. Reid, Amer. Chem. Soc. 60, 2452 (1938); Ch. T. Lester, G. F. Rodgers und E. E. Reid, Amer. Chem. Soc. 66, 1674 (1944); V. N. Ipatieff, H. Pines und B. S. Friedmann, Amer. Chem. Soc. 60, 2731 (1938); V. N. Ipatieff und B. S. Friedmann, Amer. Chem. Soc. 61, 71 (1939); J. I. Cunneen, Chem. Soc. 1947, 36, 134.

[3]) Vgl. Anm. [2]) S. O. Jones und E. E. Reid bzw. M. S. Kharasch und Mitarb.

[4]) Behandlung mit Semicarbazid-hydrochlorid in Alkohol, vgl. Owen und Mitarb., Chem. Soc. 1949, 244, 248.

$$\underset{\text{(I)}}{R{-}CH{=}CH{-}S{-}COCH_3} \rightarrow \underset{\text{(II)}}{R{-}CH_2CHO} \qquad \underset{\text{(III)}}{R{-}CH(SCOCH_3){-}CH_2SCOCH_3}$$

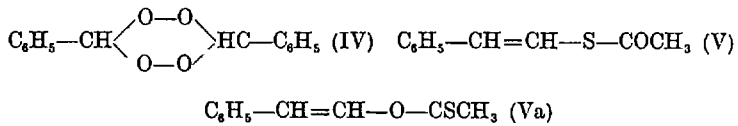
Während für die Struktur der Monoadditions-Verbindungen der einfach substituierten aliphatischen Acetylene erst noch ein schlüssiger Beweis beigebracht werden sollte, konnte in der vorliegenden Untersuchung für das durch Anlagerung von zwei Molen Thioessigsäure an den dreifach ungesättigten Kohlenwasserstoff Hexin-1 entstandene Addukt der Konstitutionsbeweis im Sinne der Formel III durch Synthese aus 1.2-Dibromhexan erbracht werden. Bei der Umsetzung mit Kaliumthioacetat wurde, neben einem noch bromhaltigen, geschwefelten Stoff, das gleiche Dithioglykol-diacetat (III, $R = C_4H_9$) erhalten, welches auch aus Hexin-1 mit überschüssiger Thioessigsäure entsteht.

Als Vertreter des *aromatisch substituierten Acetylens* wurden von dem englischen Arbeitskreis Phenyl- und p-Methoxy-phenyl-acetylen hinsichtlich ihrer Reaktionsweise gegenüber Thioessigsäure bearbeitet. Übereinstimmend mit den von dieser Seite erhobenen Befunden wurde festgestellt, daß Phenylacetylen, dessen Reaktionen mit Thiosäuren eingehender studiert wurden, unter mannigfaltigen Versuchsbedingungen nur zur Anlagerung von *einem* Molekül Thioessig-, Thiopropion- oder Thiobenzoesäure imstande ist. (Die von Heilbron und Mitarbeitern konstatierte starke Abhängigkeit der Ausbeute an gebildetem Phenyl-vinyl-thioacetat — wie angegeben wird, trifft dies für das p-Methoxyderivat aber nicht zu — von der Gegenwart peroxydischer Katalysatoren wurde hier ebenfalls nicht beobachtet.) Gegenüber dem unterschiedlichen Verhalten der aliphatischen Kohlenwasserstoffe mit endständiger Acetylenbindung läßt sich dies wohl mit der Ausbildung eines konjugierten Systems unter Einbeziehung des aromatischen Kerns, vielleicht im Zusammenwirken mit der Raumerfüllung des letzteren erklären. Es wurde nämlich festgestellt, daß zweifach arylsubstituierte Acetylene wie Tolan und auch Diphenyl-diacetylen *nicht* mit Thiosäuren reagieren. Auch Th. Posner[5]) hat vor langer Zeit festgestellt, daß Stilben und 1.4-Diphenylbutadien (im Gegensatz zu Styrol und 1-Phenylbutadien) Mercaptane nicht zu addieren vermögen. Andrerseits fanden E. P. Kohler und H. Potter[6]), daß sich p-Thiocresol leicht an asym.-Diphenyläthylen anlagern läßt, wogegen Thioessigsäure, wie ich beobachtet habe, mit diesem Kohlenwasserstoff keine Umsetzung eingeht.

Zur Festlegung der Konstitution der Aryl-vinyl-thioessigsäureester haben Heilbron und Mitarbeiter diese, wie früher, durch Behandeln mit Carbonyl-Reagentien in Derivate des Phenyl- bzw. Anisyl-acetaldehyds übergeführt, während die Ozonisierung (nach den von ihnen

[5]) Ber. **38**, 646 (1905).
[6]) Amer. Chem. Soc. **57**, 1316 (1935).

gemachten Erfahrungen am Hexenyl-thiolacetat) nicht versucht wurde. Man erhält hierbei aus dem Phenyl-derivat jedoch Benzaldehyd, der als Phenylhydrazon identifiziert wurde. Daneben entsteht ein schön kristallisierter S-freier Stoff, welcher nach Eigenschaften und Zusammensetzung mit Dibenzyliden-diperoxyd (IV) identisch ist, das z. B. von C. S. Marvel und V. Nichols[7]) bei der Ozonspaltung von Styrol erhalten wurde. Hieraus ergibt sich ebenfalls Struktur V als die eines β-S-Phenyl-vinyl-thioacetats für das in Rede stehende Umsetzungsprodukt von Phenylacetylen und Thioessigsäure.



$C_6H_5—CH\langle\begin{matrix}O—O\\O—O\end{matrix}\rangle HC—C_6H_5$ (IV) $C_6H_5—CH=CH—S—COCH_3$ (V)

$C_6H_5—CH=CH—O—CSCH_3$ (Va)

Ferner wurde, um u. a. die an sich wenig wahrscheinliche Thionsäureester-Form (Va) auszuschließen, das Verhalten von V bei der alkalischen Verseifung untersucht. Gegenüber den englischen Autoren, welche die Alkalistabilität des Hexenylthiolacetats hervorheben, wurde festgestellt, daß β-Phenyl-vinyl-thioacetat alkalisch aufgespalten werden kann. Neben Essigsäure (als Phenyl-phenacyl-essigsäureester isoliert) wurde, in noch näher festzulegendem Verlauf, sowohl aus dem neutralen wie sauren Anteil durch Hochvakuumdestillation 2.4-Diphenylthiophen (VI) erhalten. Die gleichzeitige Bildung dieses Tiophenderivates und seines 2.5-Isomeren bei der Pyrolyse von Thioacetophenon oder seinem Trimeren wurde schon wiederholt beobachtet[8, 9, 10]). Vermutlich entsteht VI aus V bei der bei der HV-Destillation angewandten Temperatur im Prinzip nach einem gleichartigen Reaktionsverlauf, wie ihn M. T. Bogert und P. Herrera[10]) und E. Campaigne[11]) kürzlich für die Bildung von VI aus Thioacetophenon über ein hypothetisches, unter H_2S-Abspaltung entstehendes Kondensationsprodukt mit nachfolgender Dehydrierung zu VI angenommen haben, wobei der Wasserstoff in einer Nebenreaktion verbraucht wird. Dabei kann ferner, da die Struktur von V bewiesen ist, aus den Beobachtungen über den Ablauf der alkalischen Spaltung angenommen werden, daß im vorliegenden Fall schon während der Verseifung eine dem Thioacetophenon analoge Kondensation des intermediär entstehenden Phenylthioacetaldehyds oder seiner Enolform eintritt, die dann unter Ringschluß und Dehydrierung zu VI führt:

---

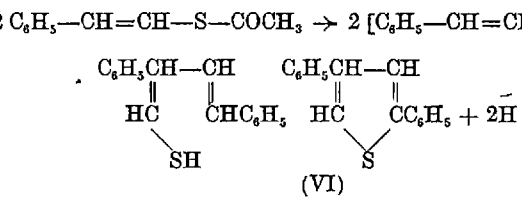
[7]) J. Org. Chem. 6, 296 (1941), C. 1941, II, 2435.

[8]) E. Baumann und E. Fromm, Ber. 28, 893 (1895); E. Fromm und H. Höllerer, Ber. 40, 2979 (1907).

[9]) C. Willgerodt und F. H. Merk, J. pr. Chem. [2] 80, 19 (1909).

[10]) Amer. Chem. Soc. 45, 238 (1923); vgl. hiezu die Bemerkung von E. Campaigne, Anm. [11]) S. 684.

[11]) Amer. Chem. Soc. 66, 684 (1944).



(VI)

Ein hiermit zusammenhängender Vorgang spielt wohl auch bei der Reduktion von V mit Natrium und Alkohol eine Rolle, welche nicht zum bekannten β-Phenyl-äthylmercaptan führt, sondern in guter Ausbeute ein komplizierter zusammengesetztes Mercaptan noch nicht näher bekannter Struktur liefert, das durch seinen 2.4-Dinitrophenyl-thioäther vom Schmp. 174/175° gekennzeichnet wurde.

Diese Beobachtungen sind wohl hinreichend, um den Ausschluß der Thionsäure-ester-Form (Va) zu begründen.

Heilbron und Mitarbeiter geben für den Schmp. ihres β-Phenyl-S-vinylthioacetats 32° an. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol habe ich einen konstanten Schmp. von 43/44° (unkorr.) gefunden. Durch Vakuumdestillation frisch erhaltenes, analysenreines, flüssiges V kristallisiert nach starkem Abkühlen und zeigt dann einen Schmp. von 20 bis 23,5°, worauf sich bei einigem Stehen bei Zimmertemperatur ein Teil der Substanz spontan in Form langer Nadeln mit einem um etwa 10° höheren Schmp. abscheidet. Nach Entfernung der Kristalle findet wiederum nach einiger Zeit Kristallisation aus der flüssigen Phase statt. Es liegt nahe, diese Erscheinungen mit einer cis-trans-Umlagerung des β-Phenyl-S-vinylthioacetats in Verbindung zu bringen. Kohler und Potter[6]) stellten bei der Addition von p-Thiocresol an Phenylacetylen, welche zum β-Phenyl-vinyl-[p-tolyl]-thioäther führt, ebenfalls das Auftreten von Stereoisomeren fest.

Einen gänzlich anderen Verlauf nimmt die Einwirkung von Thioessigsäure auf Phenylacetylen bei Gegenwart geringer Mengen des Kaliumsalzes dieser Säure. Hier werden höchstens Spuren von β-Phenyl-vinylthioacetat gebildet. Neben Umwandlungsprodukten der Thioessigsäure selbst (s. u.) wird ein Teil des Kohlenwasserstoffs in eine gut kristallisierende, tief broncefarbene Substanz verwandelt, welche nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Schwefel zusammengesetzt ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sie in Beziehung zu der kürzlich von B. Böttcher und A. Lüttringhaus[12]) entdeckten Gruppe der Trithione steht. Die nähere Untersuchung wurde in Angriff genommen.

Zahlreiche Versuche wurden unternommen, um *Acetylen* selbst mit Thiosäuren in Reaktion zu bringen, jedoch ohne Erfolg. Sie sind kurz im experimentellen Teil angegeben.

Die im Vergleich mit den Carbonsäuren viel größere Instabilität der Thiosäuren bei erhöhten Temperaturen und ihre besondere Empfindlichkeit gegenüber sauren und basischen Agentien schränken die zur Wahl stehenden Reaktionsbedingungen im Falle des reaktionsträgen Acetylens weitgehend ein. Die aus den wichtigen Arbeiten von W. Reppe[13]), G. F. Hennion und I. A. Nieuwland und Mitarbeitern[14]) bekannt gewordenen Katalysatoren basischer oder saurer Natur für Anlagerungsreaktionen an Acetylen i. allg. und für Thiolverbindungen und Schwefelwasserstoff im besonderen erwiesen sich für die Reaktion mit Thiosäuren als nicht

[12]) A. 557, 89 (1945).
[13]) DRPP 617 543, 704 235, 625 660, 624 845.
[14]) Amer. Chem. Soc. 35, 2857 (1933).

brauchbar. Unter dem Einfluß dieser Stoffe erleidet die reaktionsfähige Thiosäure selbst Veränderungen, die mit größerer Geschwindigkeit verlaufen als die gewünschte Reaktion. Es wurde festgestellt, daß z. B. unter dem Einfluß von Borfluorid Thioessigsäure in das schon von J. Bongartz[15]) durch Einwirkung von wasserfreiem Zinkchlorid auf Thioessigsäure erhaltene „Tetraäthenylhexasulfid", $C_8H_{12}S_6$ (dimeres „Dithioessigsäureanhydrid"), übergeht, eine Reaktion, welche übrigens den Mono- und Dithio-Fett-Säuren allgemein zukommt, wie an Beispielen homologer aliphatischer Thiosäuren, der β-Phenylthiopropionsäure und der Dithioessigsäure gefunden wurde.[16]) Die Konstitution dieser Umwandlungsprodukte ist noch sehr unvollkommen bekannt. Auf Grund des in letzter Zeit systematisch vermehrten Erfahrungsmaterials über Absorptionsspektren von Organoschwefelverbindungen[17]) ist zu hoffen, daß schon hieraus ein Einblick in die Struktur dieser chemisch sehr stabilen Verbindungsklasse möglich sein wird.

Auch in Gegenwart basischer Stoffe, z. B. tertiärer Amine oder der Alkalisalze der Thiosäuren selbst[18]), erleiden die aliphatischen Thiosäuren und auch Thiobenzoesäure eine andere Umwandlung, welche unter partieller Reduktion der Thiosäure zu Verbindungen der Struktur $R—CH(—SCOR)_2$ (VII) führt, worüber gesondert berichtet wird.

Die Bildung eines derartigen Umwandlungsproduktes (VII, $R=CH_3$) wurde auch beobachtet, als Thioessigsäure in Gegenwart ihres Kaliumsalzes mit Acetylen behandelt wurde. Wie sich zeigte, entsteht diese Verbindung nicht durch unsymmetrische Anlagerung von zwei Mol Thioessigsäure an Acetylen (etwa im Sinne einer „normalen" Addition), sondern durch eine derartige Umwandlung der Thiosäure selbst. Peroxydische Katalysatoren wurden bis jetzt beim Acetylen noch nicht verwandt. Jedoch war auch unter dem Einfluß ultravioletten Lichts keine Umsetzung mit Thiosäuren zu erreichen.

Von *Acetylenderivaten* wurde zunächst die *Phenyl-propiolsäure* der Umsetzung mit Thioessigsäure unterworfen. Es gelang ein Reaktionsprodukt zu isolieren, welches durch Anlagerung von zwei Mol der Thiosäure entstanden war. Wenn auch nach A. Michael[19]) Phenylpropiolsäure Bromwasserstoff nach zwei Richtungen zu α- bzw. β-Brom-zimtsäure zu addieren vermag und daher die Struktur einer α, β,-Diacetylmercapto-β-phenyl-propionsäure (VIII) am wahrscheinlichsten ist, so muß doch erst noch ein einwandfreier Beweis dafür erbracht werden. Auch der interessante *Propargylaldehyd* als weiterer Vertreter eines α,β-dreifach ungesättigten, mit einer Carbonylgruppe konjugierten Systems, reagiert mit Thiosäuren. Mit Thiobenzoesäure wurde ein kristallisiertes *Mono*additions-produkt erhalten. In ihm ist die Aldehydgruppe unverändert geblieben, wie aus dem positiven Ausfall der Reaktion mit fuchsinschwefliger Säure und der Umsetzung mit Phenylhydrazin hervorgeht. Nimmt man nach den früheren Befunden und in Analogie zur Anlagerung von Thiolverbindungen an α, β-ungesättigte Olefin-

[15]) Ber. 19, 2182 (1886); E. Fromm und G. Mangler, Ber. 34, 204 (1901).

[16]) Unveröffentlichte Versuche.

[17]) H. Böhme, H. Pfeifer und E. Schneider, Ber. 75, 904 (1942); E. A. Fehnel und M. Carmach, Amer. Chem. Soc. 71, 84, 231 (1949); H. P. Koch, Chem. Soc. 1949, 387, 394, 401, 408.

[18]) In Analogie zum Verhalten der Alkaliacetate in Essigsäure kann im System Alkalithioacetat-Thioessigsäure ersteres als Base aufgefaßt werden.

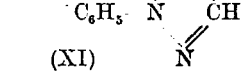
[19]) J. Org. Chem. 4, 128 (1939).

aldehyde[20]) und Aeth*in*ylketone[21]) den Eintritt des Thioacetatrestes in β-Stellung an, so kommt man zur Formulierung IX. Das Phenylhydrazon ist dementsprechend als X oder auch als XI zu schreiben, da ein Ringschluß zu einem Pyrazolidin-Derivat in Erwägung gezogen werden muß. Als Abkömmling des halbseitig geschwefelten Malondialdehyds verdient das β-Benzoylmercapto-acrolein (IX) Interesse.

$C_6H_5-CH(-SCOCH_3)-CH(-SCOCH_3)COOH$ (VIII)

$C_6H_5CO-S-CH=CH-CHO$ (IX)

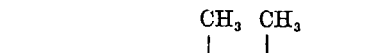
$C_6H_5CO-S-CH=CH-CH=N-NHC_6H_5$ (X)


(XI)

Polymerisationsversuche wurden bisher nur mit dem β-Phenyl-S-vinylthioacetat unternommen. Benzoylperoxyd als Katalysator erwies sich als unwirksam, was jetzt nach den Ergebnissen von Heilbron und Mitarbeitern über die Bildung der Vinylthioessigsäureester in Gegenwart von Peroxyden verständlich ist. Es zeigte sich, daß der Phenyl-vinylthioessigsäureester keine sonderlich große Neigung zur Polymerisation aufweist. Nur mit Borfluorid-Aetherat und Aluminiumchlorid in siedendem Toluol entstehen ätherunlösliche, zähe, nicht destillierbare dunkelgefärbte Öle. Auch Vinylsulfide sind, wie Reppe und Mitarbeiter[22]) festgestellt haben, wesentlich reaktionsträger als die entsprechenden Vinyläther, und ihre Polymerisation verläuft langsamer und teilweise unvollständig.

Im Zusammenhang mit der Synthese von S-Vinyl-thiosäureestern auf dem beschriebenen Wege wurden auch *Anlagerungsreaktionen von Thiosäuren* mit geeigneten *Diolefinen* an einigen Beispielen untersucht, in der Absicht, auf diesem Wege zu ungesättigten, S-acylierten Mercaptanen eines anderen Strukturtyps (z. B. XII oder XIII) zu gelangen, welche noch wenig untersucht wurden, bzw. um Ester von Dithioglykolen herzustellen[23]).

(XII)


(XIII)

$CH_3CO-S-(CH_2)_6-S-COCH_3$ (XIV)

$CH_2=C(Br)-CH_2-S-COCH_3$ (XV)

[20]) J. R. Catch, A. H. Cook, A. R. Graham und Sir Jan Heilbron, Chem. Soc. 1947, 1609.
[21]) K. Bowden, E. A. Brande und E. R. Jones, Chem. Soc. 1946, 945.
[22]) DRP 662 156; FIAT-Ber. 36, S. 21.
[23]) Experimentell mitbearbeitet von Emmy Schuster.

Gegenüber der bekannten Methode der Umsetzung von halogenierten ungesättigten bzw. dihalogenierten Kohlenwasserstoffen mit Kaliumsulfhydrat oder dem Dithiourethan-Verfahren[21]) scheint dieser Arbeitsgang in manchen Fällen einige präparative Vorteile zu haben. Abgesehen von der Frage der Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials entsteht der durch die Anlagerungsreaktion bequem erhältliche und stabile Thioester ohne die sehr störenden, thiokolartigen Nebenprodukte und läßt sich leicht reinigen. Gegebenenfalls kann er als Vorstufe des Mercaptans, zu dem er sich unter sehr milden Bedingungen verseifen läßt, unmittelbar zu weiteren Umsetzungen Verwendung finden.

Aus 2.3-Dimethylbutadien-(1.3) entsteht so mit guter Ausbeute ein Monoaddukt, welchem unter der Annahme „anormaler" Addition die Struktur XII oder XIII zukommt. Hiermit in Übereinstimmung steht der Ausfall der Rheinboldtschen Reaktion[25]) mit dem daraus bei der Verseifung entstehenden Mercaptan. Im Falle einer „normalen" Anlagerung kann hier nur ein tertiärer Thioalkohol entstehen, welcher durch die genannte Reaktion von primären und sekundären Thiolen unterschieden werden kann. Über die Lage der verbleibenden Doppelbindung kann noch nichts ausgesagt werden. Beim Versuch, das freie ungesättigte Mercaptan i. V. zu destillieren, trat völlige Polymerisation ein, was nach den von v. Braun und Plate[24]) gemachten Erfahrungen an verschiedenen ungesättigten Mercaptanen nicht überraschte.

Im Gegensatz zum 2.3-Dimethylbutadien-(1.3) addierte das Hexadien-(1.5), mit isoliert stehenden Doppelbindungen, zwei Molekeln Thioessigsäure zu einem kristallisierten Diaddukt, welchem bei „anormaler" Anlagerung die Konstitution XIV zukommt.

Schließlich wurden noch Versuche unternommen, das in diesem Zusammenhang interessierende, noch nicht dargestellte, dreifach ungesättigte Propargylthiol bzw. dessen Thioessigsäure- oder Thiobenzoesäure-Ester zu synthetisieren, bisher jedoch ohne Erfolg.

Propargylbromid setzt sich zwar mit Kaliumthiobenzoat um, jedoch konnte in dem Reaktionsprodukt keine Acetylen-Funktion mehr nachgewiesen werden. Auch der Weg über das noch nicht bekannte β-Bromallyl-thioacetat XV, ein Derivat eines ungesättigten und halogenhaltigen Mercaptans, das wir mit befriedigender Ausbeute aus β-Bromallyl-bromid und Kaliumthioacetat hergestellt haben, erwies sich bislang als wenig erfolgreich. Beim Behandeln mit methylalkoholischer Kalilauge wurde zwar ein in Wasser lösliches Alkalimercaptid erhalten, welches wahrscheinlich noch eine Acetylen-Funktion besitzt; beim Versuch das Mercaptan in Freiheit zu setzen bzw. es durch Vakuum-Destillation zu reinigen, erfolgte jedoch völlige Polymerisation.

In einem Anhang werden kurz noch einige durch Anlagerung von Thiosäuren an α-Pinen, Camphen und Vinyl-isobutyläther erhaltene Thiosäureester beschrieben.

Der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik, Herrn Direktor Dr. W. Reppe, bin ich für die Überlassung von Propargylalkohol sehr zu Dank verpflichtet.

[24]) J. v. Braun und Th. Plate, Ber. 67, 281 (1934).
[25]) Ber. 60, 185 (1927).

Versuchsteil

n-Octen-(1)-yl-1-S-thiolacetat (I, R = C_6H_{13})

11 g n-Hexylacetylen wurden rasch mit 8,5 g (= 1,1 Mol) reiner Thioessigsäure versetzt, wobei nach kurzer Zeit unter Aufsieden und schwacher Gelbfärbung Reaktion eintrat. Nach weiterem einstündigen Erwärmen auf dem W.-Bad wurde die braun verfärbte Lösung i. V. im N_2-Strom unter Kontrolle des Brechungsindex fraktioniert. Neben 1,3 g Vorlauf erhielt man 12 g eines farblosen Öles vom $Sdp._{11}$ 121—126°(= 64,5% Ausbeute bez. auf den Kohlenwasserstoff) von charakteristischem Geruch und 4 g eines gelben Öles vom $Sdp._{13}$ 178/179°, n_D^{13} 1,5010. Zur Analyse wurde noch zweimal wie oben destilliert. $Sdp._{12}$ 116/117°, $n_D^{13,6}$ 1,4891.

$C_{10}H_{18}OS$ (186,20) Ber. C 64,45 H 9,74 S 17,22
Gef. » 64,02 » 9,59 » 16,88

n-Hexan-1.2-dithioldiacetat (III, R = C_4H_9)

n-Hexylacetylen (1 Mol) und *Thioessigsäure* (3 Mol) wurden vermischt und nach dem Abklingen der heftigen Reaktion wie vorher noch eine Stunde auf dem W.-Bad erwärmt und i. V. der Überschuß Thioessigsäure entfernt. Nach dem Aufnehmen in Äther wurde mit verd. Sodalsg. durchgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers wurde i. V. im Stickstoff-Strom destilliert. Nach einem sehr geringen Vorlauf erhält man mit 70% Ausb. ein schwach gelb gefärbtes Öl vom $Sdp._{20}$ 158/159°. Zur Analyse noch zweimal i. V. dest., $Sdp._{12}$ 154,5/155°, n_D^{17} 1,50936.

$C_{10}H_{18}O_2S_2$ (234,26) Ber. C 51,23[26]) H 7,74 S 27,37
Gef. » 51,40 » 7,69 » 27,83

25 g *1.2-Dibromhexan* wurden zu einer siedenden alkoholischen Lösung von 25 g *Kaliumthioacetat* im Verlauf einer Stunde zugetropft. Um die nach kurzer Zeit einsetzende Kaliumbromidabscheidung zu beenden, wurde noch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der ölige, von Kaliumthioacetatkristallen durchsetzte Rückstand von diesen abgetrennt und fraktioniert i. V. destilliert. Nach Ausscheidung zweier bei 13,5 mm und 121/123° bzw. 138/142° übergehender, noch bromhaltiger Fraktionen wurden 4,1 g eines gelb gefärbten Öles vom Sdp. 154,5/156,5° (13 mm) erhalten. Sie wurden nochmals i. V. destilliert, $Sdp._{12}$ 155°, n_D^{22} 1,5075. Gef. S 27,72.

β-Cyclohexyl-S-vinylthiolacetat (I, R = C_6H_{11})

Zu 16,2 g Cyclohexylacetylen wurden auf dem W.-Bad 12,5 g (= 1,1 Mol) Thioessigsäure getropft und nach beendeter Zugabe noch zwei Stunden weiter erwärmt. Anschließend i. V. unter Stickstoff an einer kleinen Kolonne destilliert. Bei 117/122° und 12 mm gehen 26,5 g (= 96% d. Th.) eines farblosen Öles über. Zur Analyse wurde noch zweimal i. V. destilliert, $Sdp._{13}$ 116,5/117,5° n_D^{14} 1,5222.

$C_{10}H_{16}OS$ (184,18) Ber. C 65,12 H 8,75 S 17,40
Gef. » 65,09 » 8,67 » 18,04

Cyclohexyl-1.2-dithioglykol-diacetat (III, R = C_6H_{11})

In anderen Versuchen wurde der Kohlenwasserstoff mit einem Überschuß (3 Mol) Thioessigsäure versetzt und nach dem Abklingen der heftigen Reaktion noch

[26]) Heilbron und Mitarb. fanden für den C-Wert 52,50 und berechnen 52,2.

weiter zwei Stunden erwärmt und anschließend i. V. unter N_2 destilliert. Man erhielt nach einem Vorlauf unverbrauchter Thiosäure mit durchschnittlich 32% Ausb. zuerst rohen, farblosen Vinylthioester (Sdp.$_{12}$ 117/120°), dann eine ziemliche Menge einer Zwischenfraktion und schließlich in 41% Ausb. ein gelbes Öl vom Sdp.$_{12}$ 173/178°, das in der Vorlage beim Erkalten kristallin erstarrte. Nach dem Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 43,5/44°. Leicht lösl. in Benzol.

$C_{12}H_{20}O_2S_2$ (260,27) Ber. C 55,33 H 7,74 S 24,63
Gef. » 55,39 » 7,57 » 24,96

tert.-Butyl-vinyl-S-thiolacetat (I, R = $(CH_3)_3C$)

tert.-Butylacetylen wurde mit Thioessigsäure im Überschuß vier Stunden auf dem W.-Bad erhitzt. Aufarbeitung wie vorher. Bei der Dest. i. V. geht ein großer Teil der Substanz bei 50 bis 80° (12 mm) über. Wiederholte V.-Destillation lieferte ein farbloses Öl vom Sdp.$_{12}$ 77°, n_D^{23} 1,4862.

$C_8H_{14}SO$ (158,17) Ber. C 60,69 H 8,92 S 20,27
Gef. » 60,92 » 8,75 » 19,79

Der Rest geht bis auf einen geringen Rückstand im Dest.-Kolben bei 97/102° (10 mm) über. Nochmalige Destillation ergab einen Stoff vom Sdp.$_{10}$ 97°, n_D^{23} 1,4648. Es handelt sich jedoch um eine viel schwefelärmere Verbindung, als dem Additionsprodukt aus 2 Molen Thioessigsäure und 1 Mol Kohlenwasserstoff entspricht.

β-Phenyl-vinyl-S-thiolacetat (V)

1 Mol Phenylacetylen wird mit 2 Mol Thioessigsäure vermischt und nach dem Abklingen der Reaktion noch eine Stunde erwärmt. Der Überschuß Thioessigsäure i. V. abdestilliert und wie beim n-Hexan-dithiol-diacetat beschrieben aufgearbeitet. Man erhält in 85proz. Ausbeute ein farbloses, stark lichtbrechendes Öl von eigenartig strengem Geruch, Sdp.$_{10}$ 143,5/145°, neben einem geringen Rückstand i. Dest.-Kolben.

$C_{10}H_{10}SO$ (178,13) Ber. C 67,37 H 5,66 S 18,00
Gef. » 67,02 » 5,83 » 17,83

Bringt man das Öl durch Abkühlen mit fl. Luft zur völligen Kristallisation und taut langsam auf, so beobachtet man einen Schmp. von 20/23,5°. Nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemp. oder im Eisschrank tritt spontan Kristallisation ein, wobei das Gewichtsverhältnis des krist. Anteils zur flüssigen Phase etwa 1:1,4 bis 1,8 beträgt. Nachdem die Kristalle vom Öl getrennt worden waren, trat nach kurzer Zeit abermals Kristallisation ein, wobei das Mengenverhältnis zwischen fester und flüssiger Phase unverändert blieb. Nach erneutem Abfiltrieren der Kristallabscheidung wurde dieselbe Beobachtung wiederum gemacht. Das Rohkristallisat wurde aus schwach verd. Alkohol bis zum konstanten Schmp. von 43,5/44° umkristallisiert. Sdp. des kristallisierten β-Phenyl-vinyl-thioacetats bei 11 mm: 146°.

Gef. C 67,63 H 5,57 S 18,30

Auch bei Anwendung eines großen Überschusses an Thioessigsäure erhielt man stets nur das Monoadditionsprodukt, ebenso bei Verwendung von Quecksilberthioacetat[27]) als Zusatz (2 % des Kohlenwasserstoffes) mit 70proz. Ausbeute.

[27]) Vgl. hierzu die Bemerkung von J. A. Nieuwland und R. R. Vogt über die Unwirksamkeit von Thiol-Quecksilberverbindungen als Katalysatoren bei derartigen Anlagerungsreaktionen an die Acetylenbindung, The Chemistry of Acetylene, New York, 1945, S. 135.

Ließ man die Komponenten im molaren Verhältnis unter Eiskühlung miteinander reagieren, so wurde das β-Phenylvinylthioacetat noch in 28proz. Ausbeute isoliert.

Dagegen läßt sich unter sonst gleichen Bedingungen wie oben aus Phenylacetylen bei Anwendung von Thioessigsäure, die etwa 5 bis 12% ihres Gewichtes Kaliumthioacetat gelöst enthält, Phenylvinylthioacetat nur durch den Geruch nachweisen; vielmehr kristallisieren beim Erkalten aus dem Reaktionsgemisch in einer durchschnittlichen Menge von 25 bis 29% des umgesetzten Phenylacetylens rotbraune, metallisch glänzende Blättchen aus, die aus Dioxan umkristallisiert bei 183/184° schmelzen. Aus viel Benzol rechteckige Platten mit „gerader Auslöschung", Schmp. 187/187,5°.

$C_{12}H_{10}S_2$ (250,26) Ber. C 57,54 H 4,03 S 38,43
Gef. » 57,80; 57,93 » 4,18; 4,28 » 38,10; 37,92; 38,01

Aus dem Filtrat läßt sich durch V.-Dest. nicht verbrauchtes Phenylacetylen gewinnen. Thiobenzophenon wurde nicht gefunden.

Die Substanz entsteht nicht aus Phenyl-vinyl-thiolacetat beim Behandeln mit Thioessigsäure und Kaliumthioacetat auf dem W.-Bad. Bei der Ozonisation in Chloroform ließ sich nur Benzoesäure fassen.

Eine Lösung der Substanz in Eisessig gibt mit Quecksilberchlorid in Essigsäure eine orangerote Fällung. Mit alkalischer Plumbit-Lsg. reagiert sie nicht und wird aus ihrer Lsg. in kalter conc. Schwefelsäure beim Verdünnen mit Wasser unverändert zurückerhalten.

β-Phenyl-vinyl-thiopropionat, aus Phenylacetylen und Thiopropionsäure wie oben, wurde nicht kristallisiert erhalten. $Sdp._{15}$ 160,5°.

$C_{11}H_{12}OS$ (192,15) Ber. C 68,70 H 6,29 S 16,59
Gef. » 68,40 » 6,28 » 16,99

β-Phenyl-vinyl-thiobenzoat, aus Thiobenzoesäure und Phenylacetylen unter Stickstoff und wie bei V angegeben aufgearbeitet; umkristallisiert aus Alkohol oder Alkohol-Chloroform, Schmp. 97/97,5°.

$C_{15}H_{12}SO$ (240,15) Ber. C 74,95 H 5,04 S 13,35 M.G. 240
Gef. » 74,85 » 4,96 » 13,67 » 217 (Rast)

Als Begleitsubstanz isoliert man neben geringen Mengen von Dibenzoyldisulfid eine in Chloroform schwerlösl. Substanz vom Schmp. 168,5/169,5° (aus Benzol).

Ozonisation von β-Phenyl-vinyl-thiolacetat

1,5 g Substanz in Chloroform unter Eiskühlung mit 1 Mol Ozon behandelt. Beim Einengen des Lsm. tritt stets Abscheidung einer in farblosen Prismen kristallisierenden Substanz ein, welche sich beim Stehen im Eisschrank noch vermehrt (bis zu 0,5 g). Die Mutterlauge wurde gesondert verarbeitet. Die Kristalle wurden mit wenig Alkohol mehrmals verrieben, welcher beim Abdampfen etwas Benzoesäure hinterließ. Anschließend aus viel Alkohol oder Chloroform umkristallisiert: prachtvolle, stark lichtbrechende dünne Prismen vom Schmp. 201°[28]. (Beim Erhitzen über den Schmp. tritt bei etwa 215° Verpuffung ein.) Die Substanz läßt sich i. V. (155 bis 170° Badtemp.) sublimieren. Zur Verbrennung mit CuO vermischt:

$C_{14}H_{12}O_4$ (244,09) Ber. C 68,83 H 4,96
Gef. » 68,32; 69,30 » 4,79; 5,24

Bei der kat. Hydrierung mit Platinoxyd in Alkohol werden etwa 3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die thermische Zersetzung liefert Benzoesäure, daneben tritt deutlicher Geruch nach Benzaldehyd auf.

[28]) A. Baeyer und V. Villiger, Ber. 33, 2484 (1900), fanden den Schmp. 202°.

Die in der Mutterlauge enthaltene, nach dem Abdampfen derselben ölig hinterbleibende Substanz wurde mit Wasser verkocht, wobei mit fuchsinschwefliger Säure in einer nachgeschalteten Vorlage *kein* Formaldehyd nachgewiesen werden konnte. Anschließend wurde mit Wasserdampf Benzaldehyd (220 bis 230 mg) abgetrieben, welcher als Phenylhydrazon identifiziert wurde. Der Rückstand enthielt noch Benzoesäure und Schwefelsäure.

Alkalispaltung von β-Phenyl-vinyl-thiolacetat

Die Verseifung mit wässeriger oder methylalkoholischer Lauge auf dem W.-Bad unter Stickstoff lieferte für das Äquivalentgewicht zu niedrige Werte. Es entsteht also neben Essigsäure noch eine saure Substanz. Wurde der Versuch mit wässeriger Natronlauge ausgeführt, so setzten die mit n/10-Säure gegen Phenolphtalein austitrierten Lsgn. beim Stehen für sich oder mit einem Säureüberschuß Alkali frei und die Menge des mit Äther auszuschüttelnden Unverseifbaren nahm mit fortschreitender Zeit zu. Präparative Versuche mit alkoholischer Natronlauge lieferten etwa 80% „Verseifbares" und 20% „Neutralteil", welcher nach dem Abdampfen des Äthers und Vortrocknen im Exsikkator der Hochvakuum-Dest. unterworfen wurde. Bei einer Badtemp. von 185° und 0,01 mm ging unter Schäumen eine in der Vorlage kristallin erstarrende S-haltige Substanz über, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Chloroform den Schmp. 120/121,5° zeigte. Der „Säureteil" schied nach dem Verjagen des Äthers und vorsichtigem Ansäuern ein gelbes Öl ab (beim Abkühlen kristallin erstarrend und bei Handwärme schmelzend), dessen in verd. Ammoniak unlöslicher Anteil sich beim Stehen zusehends vermehrte. Er wurde ebenfalls im H. V. destilliert, wobei dieselbe Substanz wie aus dem „Neutralteil" vom Schmp. 120/121,5° (Alkohol-Chloroform) erhalten wurde. Sie ist nach Kristallform, Schmp., Mischschmp. und Zusammensetzung mit 2.4-*Diphenylthiophen* identisch.

$C_{16}H_{12}S$ (236,15) Ber. C 81,31 H 5,12 S 13,58
Gef. » 81,62 » 5,32 » 13,88, Mol.-Gew. 233 (Rast)

Aus den mit Natronlauge wieder neutralisierten, wässerigen Mutterlaugen wurde das gebildete Natriumacetat nach dem Abdampfen mit Alkohol extrahiert und mit Phenyl-phenacyl-bromid in den entsprechenden Essigester übergeführt: Schmp. und Mischschmp. 111/112,5°.

Hydrierungsversuche mit Aluminiumamalgam in feuchtem Äther verliefen negativ, es wurde quantitativ das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Auch bei der Druckhydrierung mit MoS_2 als Kontakt (150°) oder unter Verwendung von Raney-Nickel bei Atmosphärendruck und Zimmertemp. (Aufnahme von 1,5 Mol H_2), sowie mit Zink und alkohol. Salzsäure gelang es nicht, definierte Stoffe zu fassen.

Bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol erhält man in Ausbeuten bis zu 75% des eingesetzten Phenyl-vinyl-thioacetats ein stark lichtbrechendes, alkalilösl. Mercaptan vom $Sdp._{18}$ 110/117°. Es wurde, da keine krist. Schwermetallmercaptide zu erhalten waren, zur Charakterisierung mit 2.4-Dinitrochlorbenzol in das entsprechende 2.4-Dinitro-phenyl-sulfid[29]) übergeführt. Aus Eisessig gelbe Kristalle, Schmp. 174/175°

Gef. C 56,37 H 3,46 N 9,21 S 6,78

Es ist weder mit dem 2.4-Dinitrophenyl-thioäther des β- noch des α-Phenyläthylmercaptans identisch. Da letzterer noch nicht dargestellt wurde, synthetisierte man ihn aus dem α-Phenyl-äthylmercaptan und 2.4-Dinitrochlorbenzol: Aus Alkohol-Chloroform derbe Polyeder, Schmp. 109/110°.

$C_{14}H_{12}(NO_2)_2S$ (304,16) Ber. S 10,54 Gef. S 10,54

[29]) R. W. Bost, I. O. Turner und R. T. Morton, Amer. Chem. Soc. 54, 198 (1932).

Polymerisationsversuche mit β-Phenyl-vinyl-thiolacetat in flüssigem Schwefeldioxyd, mit katalytischen Mengen Benzoyl-peroxyd in siedendem Toluol oder mit Borfluorid-Ätherat bei Zimmertemp. lieferten stets das Ausgangsmaterial quantitativ zurück. Auch beim Erwärmen der Substanz mit CaO, Triäthylamin oder Piperidin trat keine Reaktion ein. Während mit Zinkchlorid oder Zinntetrachlorid ebenso keine Veränderung festzustellen war, schied sich nach kurzem Erhitzen mit Aluminiumchlorid in Toluol ein unlösliches, dunkles Öl ab, welches nicht mehr destillierbar war. Mit Borfluorid-Ätherat trat beim Anwärmen eine exotherme Reaktion ein, die zu einem schwarz-grünen Öl mit gleichen Eigenschaften führte.

Versuche mit Thiosäuren und Acetylen

Äthyliden-dithioacetat (VII, R=CH_3). In Vorversuchen wurde nach mehrstündigem Einleiten von reinem Acetylen (100°) in Thioessigsäure bei Gegenwart von 5 % ihres Kaliumsalzes durch frakt. Vak.-Destillation des Reaktionsgemisches, anschließende Entsäuerung der höher siedenden Anteile mit verd. Sodalsg. in einer Ausb. von 25—30% ein gelbes Öl vom Sdp.$_{10}$ 105/106°, n_D^{23} 1,52 200 erhalten.

$C_6H_{10}O_2S_2$ (178,20) Ber. C 40,40 H 5,66 S 35,98
Gef. » 40,03 » 5, 68 » 36,65
Mol.-Gew. 178,0 (Benzol).

Die Substanz ist verschieden von dem von P. Ch. Rây und S. K. Mitra[30]) dargestellten Diacetyl-dithioäthylenglykol vom Sdp.$_{40}$ 95/97°, Schmp. 60°.

Benzyliden-dithiobenzoat (VII, R=C_6H_5) wurde aus Ansätzen mit Thiobenzoesäure (32 g) unter Zusatz von 5 % des Kaliumsalzes dieser Säure unter den obengenannten Bedingungen und analoger Aufarbeitung, nach fraktionierter Kristallisation des neutralen Anteils (20,4 g) aus Benzol, neben Dibenzoyldisulfid, in farblosen Kristallen vom Schmp. 139/140,5° isoliert.

$C_{21}H_{16}O_2S_2$ (364,25) Ber. C 69,19 H 4,43 S 17,60
Gef. » 69,12 » 4,58 » 18,23

Die Versuche wurden dann in einem mit Glas-Fritte und Rückflußkühler versehenen, langen Reaktionsrohr unter Durchleiten eines Acetylenstroms, welcher vor- und nachgeschaltete Riesenfeld sche Strömungsmesser passierte, wiederholt. Dabei zeigte sich, daß in den Fällen, in denen Kaliumthioacetat oder -benzoat als Zusatz Verwendung fand, nicht nur kein Acetylen verbraucht, sondern außerdem noch Schwefelwasserstoff entwickelt wurde. Auch in Blindversuchen mit reinem Stickstoff wurden die oben beschriebenen, neutralen Stoffe in fast gleichen Ausbeuten erhalten.

In anderen Ansätzen ohne Zusatz oder mit frisch bereitetem, trocknem Acetylenkupfer, Quecksilberthioacetat, Zinkoxyd, ebenso bei Verwendung eines Quarz-Tauchbrenners wurde keine Gasaufnahme festgestellt und fast die gesamte Thiosäure wieder zurückgewonnen.

Auch durch Überleiten eines mit Thioessigsäure-Dämpfen beladenen Stromes reinen Acetylens über Aktivkohle (Carbotox A II, Lurgi) bei Temp. zwischen 100° und 145° erhielt man 70 bis 75% des Einsatzes der Säure wieder zurück, neben etwas Diacetyl-disulfid. Der im Kontakt festgehaltene, mit Äther extrahierbare Rest bestand aus sehr hochsiedenden, S-reichen, übelriechenden Ölen.

Schließlich wurden auch noch Versuche in einem Autoclaven (bei 20 bis 80°) mit entsprechenden Armaturen aus V2A-Stahl unter Acetylendruck ausgeführt

[30]) J. Ind. Chem. Soc. 6, 865 (1929); C. 1930, I, 2232.

unter Beachtung der von W. Reppe[31]) angegebenen technischen und Sicherheits-Vorschriften. Aus apparativen Gründen konnte dabei nur ein diskontinuierlicher Acetylenpartialdruck von maximal 5 atm erreicht werden. Aber auch hier blieben die Versuche ohne verwertbares Ergebnis.

Thioessigsäure und Borfluorid. Diese Säure nimmt bei Eiskühlung etwa $^7/_{10}$ ihres Gewichtes BF_3 auf. Unter schwacher H_2S-Entwicklung findet schon während des Einleitens Kristallisation statt. Nach Stehen über Nacht isolierte man in einer Ausb. von 35 bis 40% des Gewichts an eingesetzter Thioessigsäure „Tetraäthenylhexasulfid", aus Chloroform Schmp. 223/224°. Nach Kristallform und Mischschmp. identisch mit einem nach Fromm und Mangler[15]) hergestellten Präparat.

Thioessigsäure und Phenylpropiolsäure

Umsetzung wie früher bei W.-Badtemperatur. Das nach dem Abdampfen des Thioessigsäure-Überschusses zurückbleibende Öl erstarrte beim Aufbewahren im Eisschrank kristallinisch. Nach Abpressen auf Ton wird mit Tetrachlorkohlenstoff behandelt, der einen Teil des Substanzengemisches löst. Aus dieser Lösung erhält man einen bei 139,8—140,5° (aus Benzol) schmelzenden Stoff, dessen Analyse zeigt, daß 2 Mol Thioessigsäure angelagert wurden.

$C_{13}H_{14}O_4S_2$ (298,20) Ber. C 52,31 H 4,73 S 21,50
Gef. » 52,52 » 4,68 » 22,38

Thiobenzoesäure und Propargylaldehyd[32]) (IX)

Die Umsetzung wurde zunächst unter Kühlung vorgenommen und nach dem Abklingen der Reaktion noch zwei Stunden auf dem W.-Bad erhitzt. Sowohl mit der ber. Menge (frisch i. V. destillierter oder ausgefrorner) Thiobenzoesäure, wie mit einem Überschuß, ließen sich aus dem beim Abkühlen kristallin erstarrenden Reaktionsgemisch, welches noch starken Aldehyd-Geruch aufwies, neben einem gelben, öligen (nicht ohne Zers. i. V. destillierbaren Stoff) etwa 16 bis 20% d. Th. einer bei 94/95° (aus Alkohol) schmelzenden, farblosen Substanz erhalten. Es handelt sich um das Anlagerungsprodukt von 1 Mol Thiosäure an 1 Mol Aldehyd:

$C_{10}H_8O_2S$ (192,12) Ber. C 62,46 H 4,20 S 16,69 M.G. 192
Gef. » 62,50 » 4,18 » 16,55 » 184 (Rast)

Die Substanz ist unlösl. in verd. Sodalsg., auch beim Erwärmen. In aldehydfreiem Alkohol sofortige Reaktion mit fuchsinschwefliger Säure. Keine Reaktion mit Eisenchlorid oder alkohol. Silbernitratlsg.

Phenylhydrazon (X bzw. XI), aus alkohol. Lsg. in zitronengelben Blättchen. Umkristallisiert aus Dioxan oder Alkohol, Schmp. 155,5/156,5°. Die Schmelze zersetzt sich oberhalb 170°.

$C_{16}H_{14}ON_2S$ (282,18) Ber. N 9,93 S 11,36
Gef. » 9,60; 9,64 » 11,74

Anlagerung von Thioessigsäure an Olefine

Die Umsetzungen wurden wie vorher meist bei W.-Badtemp. vorgenommen und der Überschuß Thioessigsäure durch Abdestillieren i. V. oder Aufnehmen des

[31]) Seinerzeitige freundliche Privatmitteilung. Vgl. z. B. W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager und T. Toepel. A. 560, 38 (1948).

[32]) Herrn Doz. Dr. Franz Wille danke ich bestens für die Darstellung des Propargylaldehyds.

Reaktionsgemisches in Äther und Ausschütteln mit verd. Sodalösung entfernt. Die hinterbleibenden Thiolester wurden gegebenenfalls durch Vakuumdestillation gereinigt.

2.3-Dimethyl-buten-thiolacetat (XII oder XIII)

Aus 2.3-Dimethylbutadien-(1,3) und 4 Mol Thiolessigsäure. Ausb. 89% d. Th. Farbloses Öl, $Sdp._{12,5}$ 90°, $n_D^{19,5}$ 1,4972.

$C_8H_{14}OS$ (158,17) Ber. C 60,83 H 8,94 S 20,31 Aequiv. G. 158
Gef. » 60,98 » 8,86 » 20,63 » 155

Das mit methylalkohol. Kalilauge erhaltene, ölige Mercaptan gab mit Natriumnitrit in Eisessig nur Rotfärbung. Es polymerisierte sich, beim Versuch es i.V. unter reinem Stickstoff zu destillieren, vollständig.

Hexandithiol-diacetat (XIV)

Aus Diallyl und 4 Mol Thioessigsäure entsteht auf dem W.-Bad neben einer niedriger siedenden Fraktion ein in der Vorlage kristallisierendes Öl vom $Sdp._{15}$ 172/175°. Aus abs. Alkohol in farblosen, derben Polyedern vom Schmp. 29/30°.

$C_{10}H_{18}S_2O_2$ (234,36) Ber. C 51,23 H 7,74 S 27,37
Gef. » 51,35 » 7,68 » 27,61; 27,68

β-Bromallyl-thioacetat (XV)

Zu 135 g Kaliumthioacetat, in 450 ccm Alkohol gelöst, wurden 234 g β-Bromallylbromid getropft. Nach dem Abklingen der lebhaften Reaktion wird noch eine Stunde bei 100° gehalten, dann vom Kaliumbromid abfiltriert, der Alkohol i. V. entfernt und der Rückstand i. V. unter N_2 destilliert. Es gehen 137 g (= 60% d. Th.) eines farblosen Öles bei 94° und 18 mm über.

C_5H_7OSBr (195, 07) Ber. Br 40,97 S 16,43
Gef. » 41,09 » 15,65

Mit methylalkoholischer Kalilauge (3 Mol) tritt unter starker Erwärmung und Abscheidung von Kaliumbromid Verseifung ein. Nach der Aufarbeitung erhält man aus einer wässerigen Lsg. des Alkalimercaptids mit $HgCl_2$ und Illosvayschem Reagens gelbe bzw. braune Ndschlge., welche beim Erhitzen verpuffen. Bei verschiedenen Versuchen, das Mercaptan zu isolieren, trat Polymerisation zu nicht destillierbaren, braunen zähen Ölen ein. Weitere Versuche, die sich mit der Darstellung von Derivaten des Propargylthiols befassen und solche zu dessen Darstellung über das Propargylbromid finden sich in der Diplomarbeit von E. Schuster[33]).

Anhang. Thioessigsäure und α-l-Pinen (Sdp. 155/156°) reagieren mit überschüssiger Thioessigsäure unter mäßiger Erwärmung. Man erhielt in 72proz. Ausb. ein charakteristisch, sowohl terpen-, wie mercaptan-artig riechendes Öl $Sdp._{18}$ 135/145°. Es wurde weiter durch Vakuumdestillation gereinigt und die Fraktion mit dem höchsten Drehwert von $[\alpha]_D^{24,5} = +17,9°$ (in Alkohol) und dem $Sdp._{13}$ 132/135° analysiert:

$C_{12}H_{20}OS$ (212,22) Ber. C 67,85 H 9,50 S 15,11
Gef. » 68,52 » 9,41 » 15,38

Mit α-d-Pinen erhält man in gleicher Weise (60% Rohausb.) ein gelbes Öl vom $Sdp._{13}$ 135/137° und dem max. Drehwert von $[\alpha]_D^{24} = -26,55°$ (in Alkohol).

[33]) München, 1945.

Camphen und Thioessigsäure, wie vorher, farbloses Öl vom Sdp.$_{14}$ 147/148°.

$C_{12}H_{20}OS$ (212,22) Ber. C 67,85 H 9,50 S 15,11
Gef. » 67,32 » 9,33 » 15,38

Vinylisobutyläther und *Thioessig-* bzw. *Thiopropion-säure*, in molarem Verhältnis gemischt, reagieren sehr heftig. Aufarbeitung durch fraktionierte Vakuum-Destillation.

Acetylmercapto-isobutoxy-äthan, Öl vom Sdp.$_{15}$ 92/93°, $n_D^{18.7}$ 1,4579. (Ausb. 52% d. Th.).

$C_8H_{16}O_2S$ (176,19) Ber. S 18,20 Gef. S 18,55

Propionylmercapto-isobutoxy-äthan, Sdp.$_{11}$ 81°, (Ausb. 30% d. Th.).

$C_9H_{18}O_2S$ (190,20) Ber. S 16,85 Gef. S 16,92

Acylphosphate in lebender Hefe

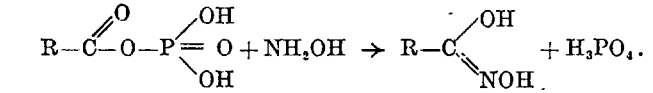
Von *Helmut Holzer*

(Aus der Biochemischen Abteilung des
Chemischen Laboratoriums der Universität München)

(Eingegangen am 15. Juli 1949)

Im Jahre 1941 hat F. Lynen Untersuchungen über die den Kohlehydratumsatz regulierende Rolle der Phosphorsäure vorgelegt[1]). Im Zusammenhang damit war es von Interesse festzustellen, inwiefern das nach Trichloressigsäure-Aufschluß von Hefezellen meßbare anorganische Phosphat als „wahres anorganisches Phosphat" zu bezeichnen ist oder ob Acylphosphate eine ins Gewicht fallende Rolle spielen. Wie F. Lynen in der zitierten Arbeit ausgeführt hat, würden diese Acylphosphate (Anhydride zwischen Carbonsäuren und Phosphorsäure) unter der Wirkung der Trichloressigsäure hydrolysiert werden und als anorganisches Phosphat in Erscheinung treten. Die Konzentration an „wahrem anorganischen Phosphat" ist dann niedriger, als dies bei der Bestimmung mit Trichloressigsäure zu sein scheint.

Zur Bestimmung von Acylphosphaten haben Lipmann und Tuttle[2]) einen Test entwickelt, der darauf beruht, daß Acylphosphorsäuren mit Hydroxylamin unter Bildung der entsprechenden Hydroxamsäuren zerlegt werden:



[1]) A. 546, 120 (1941).
[2]) Jl. biol. chem. 159, 21 (1945).

Mit $FeCl_3$ bildet die Hydroxamsäure einen purpurfarbenen Komplex, der kolorimetrisch gemessen wird.

Lipmann und Tuttle wenden ihren Test auf Homogenisate an. Um den Zellinhalt von lebender Hefe der Acylphosphat-Bestimmung zugänglich zu machen, müssen die Zellen zertrümmert werden. Dieses „Aufschließen" erfolgt am besten durch Einfrieren in flüssiger Luft[3]). Hierdurch werden die enzymatischen Vorgänge abgestoppt und die Zellen plasmolysiert. Die gefrorene Suspension wird mit Hydroxylamin aufgetaut und nach $FeCl_3$-Zusatz die Farbintensität gemessen. Kontrollversuche mit zugesetzter Acetylphosphorsäure zeigten, daß mit dieser Methode der Acylphosphatgehalt des Zellsaftes bestimmt werden kann.

Zu beachten ist, daß Glucosekonzentrationen von mehr als ¼ bis ½% beim Test nach Lipmann und Tuttle beträchtliche Farbintensitäten ergeben. Die Angabe der amerikanischen Autoren, wonach Aldehyde keine Färbung ergeben, trifft also bei der Verwendung von Glucose als Substrat nicht zu. Es sei hier noch angefügt, daß nach Versuchen von Chantrenne[4]) auch höhere Konzentrationen von Ketosäuren und Estern (insbesondere Buttersäureester) beim Test nach Lipmann und Tuttle störende Färbungen ergeben.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Umsatz von Butanol durch lebende Hefe[5]) interessierte, ob bei der Oxydation von Butyraldehyd zu Buttersäure Acylphosphat gebildet wird. Bei der Oxydation des 3-Phosphoglycerinaldehyds entsteht, wie O. Warburg nachgewiesen hat, eine Acylphosphorsäure, nämlich 1,3-Diphosphoglycerinsäure. In Analogie hierzu käme bei der Butyraldehyd-Oxydation die Bildung von 1-Phosphobuttersäure in Frage. Da die Butanol-Oxydation nur bis zur Buttersäure führt[5]) und die Stufe Butanol → Butyraldehyd sicher nicht mit einer Phosphorylierung des Substrates verknüpft ist, sollte eine Messung der stationären Konzentration an Acylphosphat eine Aussage über die Verhältnisse bei der Stufe Aldehyd → Säure ermöglichen.

Ein mit Butylalkohol als Substrat durchgeführter Versuch ergab, daß während der Butanol-Oxydation die stationäre Acylphosphatkonzentration kleiner als 3% der Konzentration an anorganischem Phosphat ist.

Dieses Versuchsergebnis läßt zwei Deutungsmöglichkeiten zu. Entweder wird bei der Butyraldehyd-Oxydation überhaupt kein Acylphosphat gebildet, oder die Spaltung des gebildeten Acylphosphates verläuft so schnell, daß keine Anhäufung stattfindet. Da die Oxydation des Butanols über Butyraldehyd zu Buttersäure und die des Äthanols über Acetaldehyd zu Essigsäure durch dieselben Fermente bewerkstelligt wird[6]), gilt diese Aussage auch für die Oxydation des Acetaldehyds. Um die Möglichkeit einer enzymatischen Hydrolyse von Acylphosphat zu prüfen, wurde die Spaltung von Acetylphosphorsäure durch zer-

[3]) F. Lynen, A. **539**, 1 (1939).
[4]) Compt. rend. Lab. Carlsberg, Sér. chim. **26**, 231 (1948).
[5]) F. Lynen und H. Holzer, A. **563**, 213 (1949).
[6]) H. v. Euler, E. Adler und H. Hellström, H. **234**, 251 (1936).

riebene und gefrorene Hefe untersucht. Das Zerreiben bzw. Einfrieren der Hefezellen ist notwendig, weil Acetylphosphorsäure in intakte Hefezellen nicht eindringt.

Der Versuch mit zerriebener Hefe ist in der zitierten Arbeit[5]) niedergelegt. Ein Versuch mit durch Einfrieren plasmolysierter Hefe hatte folgendes Ergebnis:

1 g Hefe spaltet in 1 Std. bei 19° 10,8 µMole Acetylphosphorsäure.

Für zerriebene Hefe wurde gefunden[5]):

1 g Hefe spaltet in 1 Std. bei 30° 66 µMole Acetylphosphorsäure.

Nimmt man an, daß Erhöhung der Temperatur um 10° die Reaktionsgeschwindigkeit auf das 3fache steigert, so ergibt sich das Verhältnis der Spaltungsgeschwindigkeiten durch zerriebene und gefrorene Hefe wie 2 : 1.

Die Existenz des sehr aktiven, Acetylphosphorsäure spaltenden Fermentes in Hefe macht es unmöglich zu entscheiden, ob bei der Aldehyd-Oxydation die Stufe einer Acylphosphorsäure durchlaufen wird. Eventuell gebildete Acylphosphorsäure würde so schnell wieder hydrolysiert, daß keine Anhäufung stattfinden kann. Thermodynamisch wäre die Koppelung der Bildung einer energiereichen Phosphorsäurebindung*) mit der Reaktion Acetaldehyd → Essigsäure**) (bzw. Butyraldehyd → Buttersäure) möglich, da der absolute Betrag der freien Energie bei beiden Reaktionen von derselben Größenordnung ist.

Für die bei der Glucose-Oxydation vorliegende stationäre Acylphosphatmenge ergab sich, daß auch hier in der lebenden Zelle kein Acylphosphat angehäuft wird: Acylphosphat $\leqq 3\%$ des anorgan. PO_4.

Die Arbeiten von O. Warburg über die Triosephosphat-Dehydrierung hatten zum Ergebnis, daß hier eine Acylphosphorsäure, und zwar 1,3-Diphosphoglycerinsäure gebildet wird. Nach Th. Bücher[7]) ist aber „das Produkt aus Konzentration und Wirksamkeit des 1,3-Diphosphoglycerinsäure verbrauchenden, PO_4 übertragenden Fermentes in der Zelle größer als das des 1,3-Diphosphoglycerinsäure erzeugenden, oxydierenden Fermentes". Die bei der Triosephosphatdehydrierung gebildete Acylphosphorsäure wird also so schnell enzymatisch weiterverändert, daß keine Anhäufung stattfinden kann.

Da die weitere Oxydation der Glucose über den Citronensäurecyclus erfolgt, zeigt der vorgelegte Versuch, daß auch bei der Reaktionsfolge des Citronensäurecyclus keine Anhäufung von Acylphosphat in der lebenden Hefezelle stattfindet. Sollten intermediär Acylphosphate auftreten, so erfolgt auch hier die weitere Veränderung so rasch, daß die stationäre Konzentration gering bleibt.

Grundsätzlich ist es für die Zelle sinnvoll, keine große Konzentration an Acylphosphat auftreten zu lassen, denn sonst würde der Selbstzerfall bzw. die enzymatische Hydrolyse (ohne chemische Verwertung der Energie) ins Gewicht fallen. Da die energiereichen Phosphatverbindungen als universelle Energiequelle für die Zelle dienen, würde dies einen Verlust an verwertbarer Energie bedeuten. Die Zelle wird also bestrebt sein, die Energie der Acylphosphat-Verbindungen möglichst

*) $\Delta F = +11$ kcal

**) $\Delta F = -16$ kcal (wenn die Oxydation mit dem System Codehydrase/Hydro-Codehydrase bei p_H 7 durchgeführt wird).

[7]) Biochim. et Biophys. acta 1, 292 (1947).

schnell in stabileren energiereichen Phosphatverbindungen (z. B. Adenosin-triphosphorsäure) zu „konservieren".

Zur Frage des „wahren anorganischen Phosphates" folgt aus den Acylphosphat-Bestimmungen bei der Glucose- bzw. Butanol-Oxydation, daß die Konzentration an Acylphosphat in atmender Hefe gegenüber der Konzentration an mit Trichloressigsäure bestimmbarem anorganischen Phosphat vernachlässigt werden kann.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. F. Lynen ausgeführt, dem ich auch an dieser Stelle für entscheidende Ratschläge und wertvolle Diskussionen danken möchte.

Versuchsteil

I. Bestimmung von Acylphosphaten

Die Darstellung von Acetylphosphorsäure erfolgte aus Acetylchlorid und primärem Silberphosphat nach Lipmann und Tuttle[8]). Aus der ätherischen Lösung der Acetylphosphorsäure wurde nach den Angaben von Lynen[9]) das Silbersalz dargestellt.

Als Standardsubstanz zum Farbvergleich verwenden Lipmann und Tuttle Bernsteinsäureanhydrid (BSA). In Übereinstimmung mit den amerikanischen Autoren wurde gefunden, daß die Farbintensität von 2,5 μMolen BSA 2,0 μMolen Acylphosphat entspricht. Dabei wurden zur Bestimmung der Acetylphosphorsäure die bei der Hydrolyse gebildeten Säureäquivalente titriert[9]).

Einfluß des p_H auf die Bildung der Hydroxamsäure

Will man eine saure Probe auf Acylphosphate untersuchen, z. B. nach „Aufschluß" von Hefe mit verdünnter Trichloressigsäure (TES), so interessiert der p_H-Bereich, in dem die Bildung der Hydroxamsäure möglich ist. Hierüber orientiert folgender Versuch, bei dem die Inkubation mit NH_2OH bei verschiedenem p_H erfolgte.

Jeweils 2 ccm Acetylphosphatlösung, 2n-Hydroxylaminlösung und 0,1m-Acetatpuffer p_H 5,4 sowie die in Tab. 1 aufgeführten Zusätze. Reaktionszeit beim angegebenen p_H 10 Min. (Zimmertemperatur). Dann jeweils 2 ccm TES, HCl, 5% $FeCl_3$ zugesetzt bzw. auf 2 ccm ergänzt. Vol. 12,0 ccm. Pulfrichphotometer, Filter S.50, Durchlässigkeitsschwerpunkt 494 mμ.

Tab. 1.

Probe	1	2	3	4	5
12% TES	—	2,0	2,0	2,0	2,0
2,5n HCl	—	—	0,5	0,6	0,7
p_H	6	4	4	3	1—2
gemessene Extinktion	0,375	0,375	0,375	0,225	0,11

Eine Kontrollprobe ergab, daß bei den p_H-Bedingungen der Probe 4 keine Acetylphosphatspaltung eingetreten war.

[8]) Jl. biol. chem. **153**, 571 (1944).
[9]) B. **73**, 367 (1940).

Aus dem Versuch folgt, daß das p_H zur Hydroxamsäure-Bildung nicht kleiner als 4 sein darf. Hat man mit TES enteiweißt, so muß auf p_H 4 abgestumpft werden. Am besten erfolgt dies durch Zugabe von Natriumacetat.

Zeitabhängigkeit. Aus einem größeren Ansatz, der je 1 Volumen Acetylphosphatlösung, Hydroxylamin-Lösung und Acetatpuffer enthielt, wurden zu verschiedenen Zeiten Proben in Trichloressigsäure, Salzsäure und $FeCl_3$ pipettiert. Durch die Salzsäure wird das $p_H < 1$ und damit die Hydroxamsäure-Bildung abgestoppt. Die Intensität wurde dann kolorimetrisch gemessen.

Tab. 2.

Min.	1	2	4	6	8	10
Extinktion:						
Ansatz 0°	—	0,320	0,335	0,340	0,340	—
Ansatz 18°	0,325	0,340	0,340	—	—	0,340

Den Versuchsergebnissen zufolge soll bei 0° die Einwirkungszeit des Hydroxylamins auf das Acylphosphat 6 Minuten oder mehr betragen, bei Zimmertemperatur 2 Minuten.

Bestimmung von Acylphosphat in Hefe

Aus obigen Versuchsdaten ergibt sich folgende Arbeitsweise: Die zu untersuchende Probe wird unter Umrühren in flüssige Luft gegossen. Damit werden die enzymatischen Vorgänge abgestoppt und die Zellen gesprengt. Nach 2 Minuten ist die Suspension zu spröden, kleinen Brocken vollständig durchgefroren. Ein abgewogener Teil wird mit demselben Vol. Hydroxylamin-lösung und Acetatpuffer versetzt. Nach vollständigem Auftauen wird noch 5 Minuten bei Zimmertemperatur gehalten und dann mit je 1 Vol. TES, HCl und $FeCl_3$ versetzt und zentrifugiert. Die Farbintensität wird durch Vergleich mit einer genau so behandelten Nullprobe gewonnen, für die man einen Teil der Hefesuspension vor Zusatz des Substrates abzweigt.

Anorganisches Phosphat neben Acylphosphat. Um eine Beziehung zwischen dem nach TES-Behandlung meßbaren anorganischen Phosphat und dem nach obigen Angaben bestimmten Acylphosphat zu erhalten, ist die Probe für das anorganische Phosphat und die Probe für die Acylphosphatbestimmung aus *derselben* Zellsaftlösung zu entnehmen. Je nach der Art der Gewinnung des Zellsaftes (nur Einfrieren und Zentrifugieren oder „Aufschluß" mit verschieden conc. TES) variiert nämlich der Gehalt an Phosphat. Messungen des Verhältnisses anorg. PO_4 zu Gesamt PO_4 zeigten aber, daß dieses Verhältnis weitgehend konstant bleibt[10]). Es ist anzunehmen, daß dies auch für das Verhältnis anorg. PO_4: Acylphosphat gilt, sofern man den Zellsaft unter so schonenden Bedingungen gewinnt, daß keine Acylphosphat-Spaltung eintritt.

Soll das anorganische Phosphat kolorimetrisch mit Molybdat und einem Reduktionsmittel gemessen werden, so darf der Probe für das anorganische Phosphat kein Hydroxylamin zugesetzt werden, da dieses die Farbintensität vertieft.

Ausführung der Bestimmung. Eine gewogene Menge gefrorener Suspension wird mit Wasser aufgetaut, sofort scharf zentrifugiert und das nur noch schwach opaleszierende Filtrat mit TES versetzt (Endkonzentration 3%) und sofort weiter zentrifugiert. Nun wird ein gemessenes Volumen des jetzt klaren Filtrates der PO_4-

[10]) Dissertation H. Holzer, München 1948.

Bestimmung nach Martland und Robison[11]) zugeführt. Ein aliquoter Teil der gefrorenen Suspension wird mit Hydroxylamin aufgetaut und zur Acylphosphat-Bestimmung weiterbehandelt.

Einfluß von Glucose. Je 1 ccm Glucoselösung, NH_2OH, Acetatpuffer, TES, HCl, $FeCl_3$. Endvolumen 6 ccm. Schichtdicke der Küvette 1 cm.

Tab. 3.

% Glucose	Extinktion E	Entspr. μM Acylphosphat
20	0,60	3,35
10	0,37	2,08
5	0,22	1,20
2,5	0,12	0,62
1,25	0,06	0,30

Wird die Reaktionszeit mit der 10proc. Glucoselösung auf 20 bzw. 30 Min. verlängert, so ergibt sich eine Extinktion von 0,57 bzw. 0,71 Einheiten. Sollen glucosehaltige Lösungen auf Acylphosphat getestet werden, so darf die Glucosekonzentration ¼—½% nicht überschreiten oder es müssen Kontrollproben gemacht werden. Dazu kocht man am besten einen Teil der aus dem zu untersuchenden Reaktionsansatz entnommenen Probe auf, wodurch die enzymatischen Reaktionen abgestoppt werden und eventuell gebildetes Acylphosphat gespalten wird. Nach Zusatz von Hydroxylamin und $FeCl_3$ erhält man die Extinktion der beim Zeitpunkt der Probeentnahme vorhandenen Glucose unter den Bedingungen der Acylphosphatbestimmung.

II. Acylphosphat in frischer und verarmter Bäckerhefe ohne Substratzusatz

Zusammensetzung der Ansätze: 4 g Hefe (A frisch, B 3 Stunden verarmt). Mit Wasser suspendiert, gewaschen und auf 20 ccm aufgefüllt. Nach dem Eingießen in flüssige Luft wurde bei A_1 und B_1 mit je 2,0 g direkt das Acylphosphat gemessen. A_2 und B_2 wurden vor dem Zusatz der Testreagenzien aufgekocht.

Tab. 4.

Probe	A		B	
	A_1 (direkt)	A_2 (gekocht)	B_1 (direkt)	B_2 (gekocht)
Extinktion bei Schichtd. d=2 cm	0,180	0,175	0,135	0,142

Wären Acylphosphate vorhanden, so würden diese beim Kochen hydrolysiert und die Extinktionen A_2 und B_2 müßten kleiner sein als A_1 bzw. B_1. Der Versuch zeigt deshalb, daß sowohl bei verarmter wie bei unverarmter Hefe die gemessenen Extinktionen nicht auf Acylphosphate, sondern auf Färbung der Testreagenzien mit anderen Hefeinhaltsstoffen zurückzuführen sind.

III. Acylphosphat bei der Butanol-Oxydation

2 g Hefe, 20 ccm Gesamtvolumen, m/75 Butanol. Gasraum Sauerstoff. T = 25°. Start durch Butanol-Zugabe. Nach 7½ Minuten wurde der Ansatz in flüssige Luft gegossen und je 3,5 g zur Bestimmung von anorganischem PO_4 und Acylphosphat eingewogen.

[11]) M. Martland und R. Robison, Bioch. J. 20, 848 (1926).

Min.	0	$7^1/_2$	$7^1/_2$Min.-Wert in % d. 0-Wertes
Anorg. PO_4 (d=1 cm)	E=0,39	E=0,24	61
Acylphosph. (d=2 cm)	E=0,16	E=0,155	97

Während das anorgan. PO_4 abnahm, die Reaktion also tatsächlich ablief, blieb die Extinktion der Acylphosphatprobe gleich (die Nullextinktion ist auf die Färbung der Reagenzien mit dem Hefegefriersaft zurückzuführen). Die Auswertung der Extinktion des anorg. PO_4 gibt für den 7½-Min.-Wert 1,0 mg anorg. PO_4/g Hefe. Beim Acylphosphat wäre eine Zunahme um 0,02 Extinktionseinheiten unter Berücksichtigung der Versuchsfehler als Nachweis einer Acylphosphat-Bildung anzusprechen gewesen. 0,02 Extinktionseinheiten entsprechen 0,011 mg PO_4 in Acylphosphatbindung. Dies sind 0,031 mg Acylphosphat (berechnet als PO_4) pro g Hefe. Während des Ablaufes der Butylalkohol-Oxydation liegen also weniger als 0,031 mg Acylph. neben 1,0 mg anorg. PO_4/g Hefe vor.

IV. Enzymatische Spaltung von Acetylphosphorsäure durch gefrorene Hefe

Ansatz A: 3 g Hefe in 100 ccm Wasser

Ansatz B: 100 ccm Wasser.

Zu beiden Ansätzen wurde 5—10 Sekunden vor dem Eingießen in flüssige Luft dieselbe Menge Acetylphosphorsäure pipettiert. Setzt man Hydroxylamin zu, so ergibt die nach $FeCl_3$-Zusatz gemessene Extinktion die Acetylphosphat-Menge im Augenblick des Hydroxylamin-Zusatzes. Die Entnahme von Proben zum kolorimetrischen Acylphosphat-Test erfolgte

1. aus Ansatz B 3 Sek. vor dem Eingießen in flüssige Luft (Nullwert),
2. aus Ansatz B nach dem Einfrieren (NH_2OH-Zusatz bereits beim Auftauen),
3. aus Ansatz B nach dem Einfrieren (NH_2OH-Zusatz 20 Min. nach Erreichen von Zimmertemperatur),
4. aus Ansatz A nach dem Einfrieren (NH_2OH-Einwirkung während des Auftauens),
5. aus Ansatz A nach dem Einfrieren (Beginn der NH_2OH-Einwirkung 20 Min. nach dem Auftauen).

Tab. 5.

Probe	1	2	3	4	5
Extinkt. (d = 2 ccm)	0,155	0,152	0,157	0,182	0,127

Probe 1 bis 3 zeigt, daß Acetylphosphorsäure durch 20 Min. langes Verbleiben bei Zimmertemperatur (p_H = 7) nicht in meßbarem Umfange hydrolysiert wird. Der höhere Wert 4 ist durch die zusätzliche Extinktion des Hefesaftes mit den Reagenzien bedingt*). Wert 4 setzt sich additiv aus der Extinktion des Hefesaftes und der des eingesetzten Acylphosphates (Probe 1) zusammen, zeigt also, daß keine meßbare Acetylphosphat-Spaltung beim sofortigen Zusatz von Hydroxylamin stattfand. Aus Wert 5 ergibt sich, daß im Laufe von 20 Min. bei Zimmertemperatur eine deutliche enzymatische Acetylphosphat-Spaltung stattgefunden hatte, und zwar spaltet 1 g Hefe *in 1 Stunde bei 19° 10,8 µMole Acetylphosphorsäure.*

*) Die Ext. des $FeCl_3$ allein beträgt 0,10 Einheiten. Sie wurde bei den obigen Messungen bereits in Abzug gebracht. Mit Hefesaft ergibt sich eine zusätzliche Ext. von 0,03 bis 0,04 Einh.

V. Acylphosphat bei der Glucose-Oxydation

Versuch I. Ansatz A: Gesamtvolumen 20 ccm. 2 g Hefe (2½ Std. verarmt). Ohne Glucose.

Ansatz B: Glucosekonzentration 0,05%. Sonst wie A.

T = 25°. Die Ansätze wurden in 500 ccm fassenden Erlenmeyerkolben geschüttelt. Gasraum Luft. Reaktionsbeginn bei Ansatz B durch Glucosezugabe. Nach 15 Min. wurden die Ansätze in flüssige Luft gegossen und je 3,5 g gefrorene Suspension zur Bestimmung von anorganischem Phosphat und Acylphosphat eingewogen. Ein manometrischer Kontrollversuch ergab, daß die zugesetzte Glucosemenge in 25—30 Min. unter obigen Bedingungen veratmet wird.

Tab. 6.

	Acylphosphat Extinktion (d = 2 cm)	mg anorg. PO_4 pro g Hefe
Ansatz A (nach 15 Min.)	0,128	1,87
Ansatz B (nach 15 Min.)	0.132	0,92
0,05% Glucose in Wasser	0,075	—
Wasser allein	0,065	—

Die Auswertung analog dem Versuch mit Butanol ergibt, daß weniger als 0,031 mg Acylphosphat neben 0,92 mg anorg. PO_4/g Hefe vorliegen.

Es besteht die Möglichkeit, daß beim Abstoppen des Versuches nach 15 Min. die Sauerstoffaufnahme zwar noch nicht beendet war, aber doch keine Glucose mehr vorlag und nur noch intermediär gebildeter Alkohol oxydiert wurde. Zudem wird bei 0.05% Glucose unter obigen Bedingungen noch nicht die maximale — an sich von der Glucosekonz. unabhängige — Geschwindigkeit der Sauerstoffaufnahme erreicht. Aus diesen Gründen wurde Versuch II mit 1% Glucose angesetzt.

Versuch II. 40 ccm Gesamtvolumen, 4 g 2½ Std. verarmte Hefe. Glucosekonz. 1%. T = 30°. 20 ccm wurden sofort nach Glucosezugabe in flüssige Luft gegossen, der Rest wurde nach 15 Min. Reaktionszeit eingefroren. Je 3,5 g wurden zur Bestimmung von anorg. PO_4 und von Acylphosphat verwendet. Weitere 3,5 g wurden mit TES aufgetaut (Endkonz. 4,4%), 50 Min. bei 30° belassen und dann der Acylphosphat-Bestimmung unterworfen. Unter diesen Bedingungen wäre eventuell gebildetes Acylphosphat hydrolysiert worden.

Tab. 7.

Acylphosphat	Extinktion (d=2 cm)
a) 0-Probe mit NH_2OH aufgetaut	0,330
b) 0-Probe mit TES aufgetaut	0,350
c) 15-Min.-Probe mit NH_2OH aufgetaut	0,290
d) 15-Min.-Probe mit TES aufgetaut	0,305

Tab. 8.

Anorg. Phosphat	mg PO_4/g Hefe
0-Probe	2,1
15-Min.-Probe	1,0

Wäre bei der Glucoseoxydation eine mit TES hydrolysierbare Acylphosphorsäure entstanden, so müßte die Extinktion von Probe c) größer sein als die von Probe d). Die Auswertung des Versuches analog Versuch I ergibt: Acylphosphat $\leqq 3\%$ des anorg. Phosphates.

Weitere Versuche mit demselben Ergebnis sind von R. Königsberger im hiesigen Laboratorium ausgeführt worden.

Berichtigungen

Band 562, S. 80, Z. 16 v. o. muß es heißen statt: ar: ac.

Band 562, S. 233, Z. 14, 15, 25 sowie S. 234, Z. 5 und 7 von oben ist der Faktor 10^{-6} zu streichen. Ebenso ist die Anm. 12 auf S. 233 zu streichen.

(Abgeschlossen am 19. September 1949)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

Neuerscheinung

RICHARD WILLSTÄTTER

AUS MEINEM LEBEN

Von Arbeit, Muße und Freunden

Herausgegeben und mit einem Nachwort versehen von
Arthur Stoll, Basel

1949, Gr. 8°, 462 Seiten. Mit einem farbigen Titelbild und 49 Bildern auf Kunstdruckpapier, Ganzleinenband DM 28,—

Aus einer Besprechung: „*Willstätters* Lebenserinnerungen sind das bedeutendste Buch biographischen und allgemeinen Inhalts, das seit Jahrzehnten von einem Chemiker geschrieben worden ist. Es ist auch ein hoher menschlicher und künstlerischer Genuß — nicht etwa nur ein chemischer —, sich in dieses Werk zu vertiefen, den sich kein Forscher, wo er auch stehe, entgehen lassen sollte. Für den Chemiker ist es von höchstem Reiz und Nutzen, die Entwicklungen der Forschungen *Willstätters* zum Teil aus kleinen, aber entscheidenden Beobachtungen heraus zu erleben. Jeder Chemiker muß innerlich zu den hier ausgebreiteten Erfahrungen Stellung nehmen... Zur Wissenschaftsgeschichte liefern die zwei biographischen Abschnitte (Erinnerungen an *Adolf von Baeyer* und zum Gedächtnis *Fritz Habers*) und zahlreiche Skizzen bedeutender Männer, z. B. *A. Werner, E. Fischer, P. Ehrlich, G. Lunge, E. Berl* u. a. einen hervorragenden Beitrag..." Prof. Dr. *Pummerer* in der „Angew. Chem.", *61*, 9.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Demnächst wird erscheinen:

DIE WIRKSTOFFE DER MIKROORGANISMEN

Von **Dr. E. F. Möller** und **Prof. F. Weygand**

Inhaltsübersicht:

Einleitung.— I. Chemie und Biologie der Wirkstoffe (Geschichtliches, Isolierung, Konstitution, Synthese, Biologisches, Tabellen von Mikroorganismen, die den Wirkstoff synthetisieren oder ihn benötigen). Es folgen Einzelkapitel über: Aneurin, Lactoflavin, Adermin, Biotin, Pimelinsäure, Pantothensäure, p-Aminobenzoesäure, Folinsäure, Pterine, Inosit, Nukleinsäuren und Bestandteile, Ascorbinsäure, β-Indolylessigsäure. - II. Wuchsstoffsysteme bei Mikroorganismen: Bakterien, Pilze, Hefen, niedere Tiere. - III. Wuchs- und Nährstoffe, Adaptation. - Autorenregister, Sachregister.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Aus unserem Antiquariat bieten wir an:

Abderhalden, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. XI, Teil 3. Ernährung und Stoffwechsel der Pflanzen. (1.) 3 Liefgn. 1928—1929. Hfz. . . . . 15,—

Aston, F. W.: Isotope. 1923. Lwd. . . . . 3,—

Baeyer, A. v.: Gesammelte Werke. 2 Bde. 1905. Illwd. . . . . 26,—

Beilstein, F.: Handbuch der organischen Chemie. 3. A. Bd. 4 u. Erg.-Bd. 4. 1906. Geb. . . . . 80,—
— Dass. 4. A. Hauptwerk und Ergänzungswerk I und II: Vollständige Reihen u. zahlreiche Einzelbände am Lager und an Hand. Preise auf Anfrage.

Czetsch-Lindenwald: Pflanzliche Arzneizubereitungen. 1943. Geb. . 15,—

Ephraim, F.: Anorganische Chemie. 2. u. 3. A. 1923. Illwd. . . . . 12, -

Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie. 7. A., hrsg. v. C. Friedheim u. F. Peters. Bd. I, 1: Sauerstoff, Ozon, Wasserstoff, Edelgase, Stickstoff, Schwefel, Selen. 1907. Br. . . . . 45,—

Bd. II, 1: Kalium, Rubidium, Cäsium, Lithium, Natrium. 1906. Br. 27,—

Bd. V. 1: Nickel, Kobalt, Kobaltjake, Kupfer, 1909. Br. . . . 84,—

Bd. V, 2: Silber, Gold, Quecksilber. 1914. Br. . . . . 92,—

Bd. V, 3: Platin. 1915. Br. . . . . 54,—

Bd. VI, 1: Zirkonium, Hafnium, Thorium, Niob, Tantal, Seltene Erdmetalle. 1928. Br. 58,50, geb. 67,50

Bd. VI, 2: Seltene Erdelemente: Lanthan, Cerium, Praseodym, Neodym, Didym, Element 61 (Illinium, Florentium), Samarium, Europium, Gadolinium, Terbium, Dysprosium, Holmium, Erbium, Thulium, Ytterbium, Cassiopeium, (Lutetium), Scandium, Yttrium. 1932. Br. . 52,—

Kehrmann, F.: Gesammelte Abhandlungen. Bd. 1—5. 1922—1925. . 60,—

Lehnartz, E.: Einführung in die chemische Physiologie. 3. A. 1939. Lwd. 14,—

Merz: Grundlagen der Pharmakologie. 2. A. 1944. . . . . 15,—

Oppenheimer: Kurzes Lehrbuch der Chemie. 1923. Illwd. . . . . 14,—

Rippel, A.: Vorlesungen über theoret. Mikrobiologie. 1927. Kart. (Einbd. beschäd.) . . . . . 4,—

Schmidt, Jul.: Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie. 2. A. Olwd. . . . . 10,—

Stelzner: Literatur-Register der organischen Chemie. 5 Bde. (1910—1921). 1913—1926. Olwd. . . . . 450,—

Ullmann, F.: Enzyklopädie der technischen Chemie. 2. völlig neu bearb. A. 10 Bde. u. Reg. Bd. 1928—1932. OHfz. . . . . 1200,—

Winter, F.: Handbuch der gesamten Parfümerie u. Kosmetik. 1927. Lwd. . . . . 48,—

— Die moderne Parfümerie. 5. A. 1942. Lwd. . . . . 14, -

*

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Abtlg. Antiquariat

Im Herbst 1949 erscheint wieder:

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE
DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern des Vereinigten Wirtschaftsgebietes Frankfurt / M.

283. Band des Archivs der Pharmazie, zugleich 55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1949

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

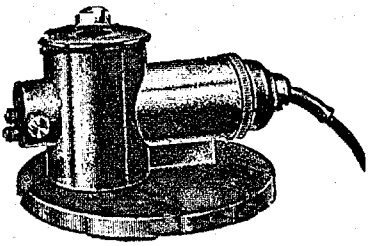
Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,
Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

Der Inhalt der Zeitschrift wird wie früher nicht nur der engeren Pharmazie, sondern auch ihren Grenzgebieten und Hilfswissenschaften gewidmet sein. Es sollen Originalarbeiten namhafter Fachgelehrter des In- und Auslandes aufgenommen werden, außerdem aber auch zusammenfassende Berichte über neuere Forschungsergebnisse, so daß der Leser über die aktuellen Probleme auf dem laufenden gehalten wird.

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis etwa 20.— DM zuzüglich Porto. Einzelheft etwa 5.50 DM

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate

Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

CHEMIKALIEN
für Pharmazie und Technik

REAGENZIEN
in höchster Reinheit

FIXANAL-SUBSTANZEN
für die Maßanalyse

RIEDEL-DE HAËN A.-G. SEELZE BEI HANNOVER

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO K.-G.

BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · TEL. 73 14 29